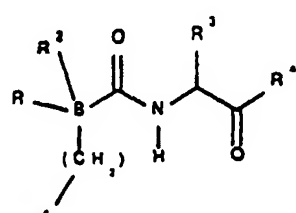




PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 213/82, 239/42, 317/60, 405/12, 295/155, 401/04, 215/50, A61K 31/495, 31/505, 31/455, 31/44</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54305</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02632</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 1999 (20.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 17 462.4 20. April 1998 (20.04.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusererstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). KNOPP, Monika [DE/DE]; Karl-Dillinger-Strasse 19, D-67071 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02632</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 1999 (20.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 17 462.4 20. April 1998 (20.04.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusererstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). KNOPP, Monika [DE/DE]; Karl-Dillinger-Strasse 19, D-67071 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02632</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 1999 (20.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 17 462.4 20. April 1998 (20.04.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusererstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). KNOPP, Monika [DE/DE]; Karl-Dillinger-Strasse 19, D-67071 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED AMIDES USED AS CALPAIN INHIBITORS</p> <p>(54) Bezeichnung: HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE AMIDE ALS CALPAINHEMMER</p> <p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>The invention relates to heterocyclically substituted amides of the general formula (I), their tautomeric and isomeric forms, their enantiomeric and diastereomeric forms and to physiologically compatible salts thereof, where the variables have the meanings given in claim 1, which are suitable as enzyme inhibitors, especially of cysteine proteinases such as calpain and cathepsins.</p> </div> <div style="width: 45%; text-align: center;">  <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> </div>				
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Heterocyclisch substituierte Amide der allgemeinen Formel (I) und ihre tautomeren und isomeren Formen, enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen die Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, eignen sich als Enzymhemmer, insbesondere von Cyteineproteinasen wie Calpain und Cathepsine.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire			PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE AMIDE ALS CALPAINHEMMER

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige heterocyclisch substituierte Amide, die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen, wie Calpain (= Calcium dependant cysteine proteases) und dessen Isoenzyme und Cathepsine, zum Beispiel B und L, darstellen.

Calpaine stellen intracelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Das Enzym Calpain wird durch erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder μ -Calpain, das durch μ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, und Calpain II oder m-Calpain, das durch m-molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P.Johnson, Int.J.Biochem. 1990, 22(8), 811-22). Heute wird die Existenz weiterer Calpain-Isoenzyme postuliert (K.Suzuki et al., Biol.Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen von regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in M.J.Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, 1659-69 und K.K.Wang et al., Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-9 aufgeführt sind.

Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Aktivität gemessen, zum Beispiel bei Ischämien des Herzens (z.B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z.B. "Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, Verletzungen des Zentralnervensystems (z.B. Trauma), Alzheimer Krankheit usw. (siehe K.K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden intrazellulären Kalziumspiegeln. Dadurch werden Kalzium-abhängige Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen Regelung. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen. Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können. Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul Hong et al., Stroke

1994, 25(3), 663-9 und R.T.Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, 249-58 eine neuroprotektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt. Ebenso nach experimentellen 5 Gehirntraumata verbesserten Calpain-Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuromotorischen Störungen (K.E.Saatman et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1996, 93,3428-3433). C.L.Edelstein et al., Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, fand eine protektive Wirkung von Calpain-Inhi- 10 bitoren auf durch Hypoxie geschädigten Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap.Circ.J. 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Freisetzung von dem β -AP4-Protein hemmen, wurde 15 eine potentielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J.Higaki et al., Neuron, 1995, 14, 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 α wurde ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N.Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). Weiterhin wurde gefunden, daß Calpain-Inhibitoren cyto- 20 toxische Effekte an Tumorzellen zeigen (E.Shiba et al. 20th Meeting Int.Ass.Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25.-28.Sept., Int.J.Oncol. 5(Suppl.), 1994, 381).

Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in 25 K.K.Wang, Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-8, aufgeführt. Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch entweder irreversible oder peptidische Inhibitoren. Irreversible Inhibitoren sind in der Regel alkylierende Substanzen und haben den Nachteil, daß sie im 30 Organismus unselektiv reagieren oder instabil sind. So zeigen diese Inhibitoren oft unerwünschte Nebeneffekte, wie Toxizität, und sind danach in der Anwendung eingeschränkt oder nicht brauchbar. Zu den irreversiblen Inhibitoren kann man zum Beispiel die Epoxide E 64 (E.B.McGowan et al., Biochem.Biophys.Res.Commun. 35 1989, 158, 432-5), α -Halogenketone (H.Angliker et al., J.Med.Chem. 1992, 35, 216-20) oder Disulfide (R.Matsueda et al., Chem.Lett. 1990, 191-194) zählen.

Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie 40 Calpain stellen peptidische Aldehyde dar, insbesondere dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S.Mehdi, Tends in Biol.Sci. 1991, 16, 150-3) und die Verbindungen aus EP 520336.

45 Es sind ebenfalls peptidische Keton-Derivate als Inhibitoren von Cystein-Proteasen und insbesondere Calpain gefunden worden. Allerdings sind nur Ketone, bei denen einerseits α -ständige Ab-

gangsgruppen eine irreversible Hemmung verursachen und andererseits ein Carbonsäure-Derivat die Keto-Gruppe aktiviert, als wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe M.R.Angelastro et al., siehe oben; WO 92/11850; WO 92,12140; WO 94/00095 und WO 5 95/00535). Jedoch sind von diesen Ketoamiden und Ketoestern bisher nur peptidische Derivate als wirksam beschrieben worden (Zhaozhao Li et al., J.Med.Chem. 1993, 36, 3472-80; S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29 und siehe oben M.R.Angelastro et al.).

10

Bisher ist noch nie gezeigt worden, daß nicht-peptidische Ketone ebenfalls potente, reversible Calpain-Inhibitoren darstellen. Ziel ist es somit, nicht-peptidische Inhibitoren zu erhalten, die sich von Carbonylverbindungen ableiten und die allgemeinen Pro- 15 bleme von Peptiden (metabolische Stabilität, schlechte Überwindung der Zellmembranen usw.) verbessern.

Ketobenzamide sind bereits in der Literatur bekannt. So wurde der Ketoester $\text{PhCO-Abu-COOCH}_2\text{CH}_3$ in WO 91/09801, WO 94/00095 und 20 92/11850 beschrieben. Das analoge Phenyl-Derivat $\text{Ph-CONH-CH(CH}_2\text{Ph)-CO-COOCH}_3$ wurde in M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990, 33, 11-13 als jedoch nur schwacher Calpain-Inhibitor gefunden. Dieses Derivat ist auch in J.P.Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36 beschrieben. Die Bedeutung der heterocyclisch sub- 25 stituierten Amide ist jedoch bisher nie untersucht worden.

Andererseits gibt es Bemühungen, reversible nicht-peptidische Calpain-Inhibitoren zu finden. So sind in JP 8183759, JP 8183769, JP 8183771 und EP 520336 bereits von Dipeptiden abgeleitete Alde- 30 hyde beschrieben worden, wobei gesättigte carbocyclische Ringe, zum Beispiel Cyclohexane, oder gesättigte heterocyclische Ringe, zum Beispiel Piperidine, anstelle einer Aminosäure in diese peptidischen Inhibitoren eingebaut wurden und man neuartige Aldehyde als Calpain-Inhibitoren erhielt.

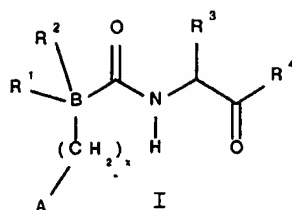
35

In der vorliegenden Erfindung werden substituierte nicht-peptidische heterocyclisch substituierte Amid-Derivate beschrieben. Diese Verbindungen sind neu und zeigen überraschenderweise die Möglichkeit auf, durch Einbau von rigiden strukturellen Fragmenten 40 potente nicht-peptidische Inhibitoren von Cystein-Proteasen, wie z.B. Calpain, zu erhalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind heterocyclisch substituierte Amide der allgemeinen Formel I

45

4

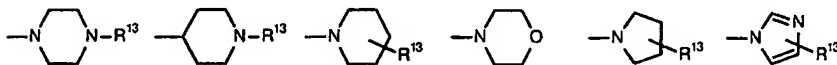


5

und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren
 10 und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträg-
 liche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

- A Piperazin, Homopiperazin, Hexahydroazepin Piperidin und
 15 Pyrrolidin, die noch einen Rest R^5 tragen können, bede-
 tet und
- B einen Phenyl-, Pyridin-, Pyrimidin-, Pyrazin- oder Pyri-
 dazin-Ring darstellt und
- 20 R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl,
 verzweigt oder unverzweigt, O - C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder
 unverzweigt, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH,
 COO - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHCO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHCO$ -Phenyl, $CONHR^9$,
 $NHSO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHSO_2$ -Phenyl, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl und
 25 SO_2 -Phenyl bedeuten und R^1 und R^2 eine Kette -
 $CH=CH-CH=CH-$ sein kann, die noch ein oder zwei Substi-
 tuenten R^6 tragen kann, und
- 30 R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen
 $S-CH_3$ -Rest, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Phe-
 nyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyridazyl-, Pyrazyl-, Indo-
 lyl-, Thienyl oder Naphthyl-Ring tragen kann, wobei die
 Ringe mit maximal zwei Resten R^7 substituiert sind und R^7
 35 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
 O - C_1 - C_4 -Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH,
 COO - C_1 - C_4 -Alkyl, $CONHR^9$, $NHCO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHCO$ -Phenyl,
 $NHSO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHSO_2$ -Phenyl, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl und
 SO_2 -Phenyl bedeutet, und
- 40 R^4 Wasserstoff, $-COR^8$ bedeutet, wobei R^8 $-OR^9$, und $-NR^9R^{10}$
 sein kann und
- 45 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das
 noch einen Substituenten R^{11} tragen kann, oder R^5 Phe-
 nyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyridazyl-, Pyrazinyl-, Pyra-
 zyl-, Naphthyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Imida-

zyl-Ring sein kann, der noch einen oder zwei Substituenten R^6 tragen kann, und

- 5 R^6 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O - C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO - C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_4 -Alkyl- NR^9R^{13} bedeutet oder zwei Reste R^6 eine Brücke $OC(R^9)_2O$ darstellen kann und
- 10 R^9 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet und
- 15 R^{10} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet, das noch mit einem Phenylring, der noch einen Rest R^{12} tragen kann, und mit
- 20 
- substituiert sein kann, und
- 25 R^{11} ein Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Naphtyl, Thienyl, Furyl, Pyridazyl-, Pyrazinyl-, Pyrazyl-, Pyrrolyl-, Imidazyl-Ring sein kann, der noch einen oder zwei Substituenten R^6 tragen kann, und
- 30 R^{12} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O - C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO - C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet und
- 35 R^{13} Wasserstoff, eine C_1 - C_4 -Alkylkette und C_0 - C_4 -Alkylphenyl-, wobei der Phenylring noch ein oder zwei Resten R^{12} tragen kann, bedeutet und
- 40 x eine Zahl 0, 1 und 2 bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate oder als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man

40 diese beispielweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Andererseits können die enantiomeren Verbindungen ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erwerbzbaren Verbindungen,

45 zum Beispiel optisch aktiven Aminosäuren wie Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen, beispielsweise solche, bei denen die Ketogruppe der Formel I als Enol-Tautomeres vorliegt.

- 5 Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, 10 Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.
- 15 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Amide I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in den Syntheseschemata 1, 2, 3 und 4 skizziert wurden.

- Die Carbonsäureester III werden durch Umsetzung der Carbonsäureester II, wobei X eine Abgangsgruppe wie Chlorid, Bromid, Iodid oder Tosylat darstellt, mit den entsprechenden Piperazin bzw. Piperidinderivaten erhalten. Diese Reaktion wird unter üblicher Bedingungen aus dem Natrium- oder Kaliumamid der sekundären Amine in Lösungsmitteln wie THF, DMF, Toluol oder Benzol oder in Gegenwart eines Cu-Katalysators durchgeführt (s. C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, S. 397). In den Beispielen, in denen B einen stickstoffhaltigen Aromaten darstellt, wird bevorzugt in Lösungsmitteln wie DMF oder THF gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, NaH oder Kaliumcarbonat und einem Kronenether bei erhöhter Temperatur durchgeführt. In den Beispielen, in denen B einen Phenyl-Ring und A ein Piperidin-Derivat darstellt und die A-B-Bindung unter C-C-Bindungsknüpfung etabliert wird, werden Suzuki-Kupplungen (Suzuki et al., THL 1986, 27, 6369) oder Kupplungen mit Zinnorganylen durchgeführt (s. C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, S. 64).

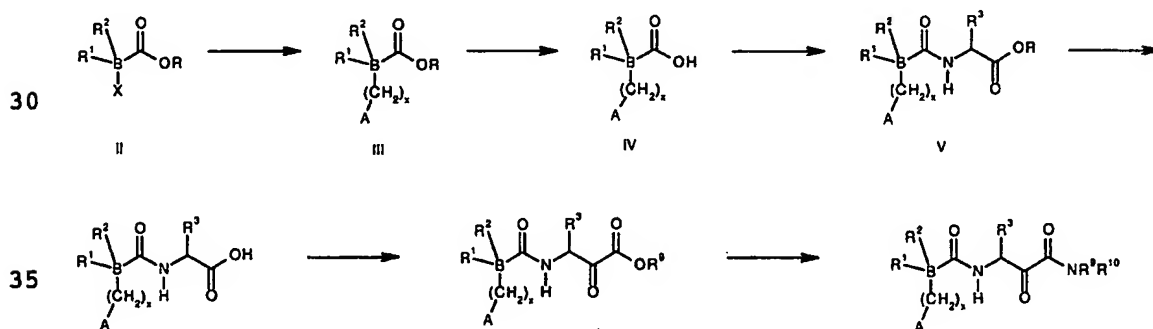
- Die Karbonsäureester III werden mit Säuren oder Basen wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wäßrigen Medien oder in Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Alkohole oder Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, wie 25-100°C, in die Säuren IV überführt. Säuren IV werden mit einem α -Aminosäure-Derivat verknüpft, wobei man übliche Bedingungen benutzt, die zum Beispiel im Houben-Weyl, 45 Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., E5, Kap. V, und C.R.La-

rock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Ch.9 aufgelistet sind.

Die Carbonsäuren IV werden in "aktivierte" Säure-Derivate R'-COOL
5 überführt, wobei L eine Abgangsgruppe wie Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol darstellt, und anschließend durch Umsatz mit einem Aminosäure-Derivat H₂N-CH(R³)-COOR in das Derivat V überführt. Diese Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid
10 bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

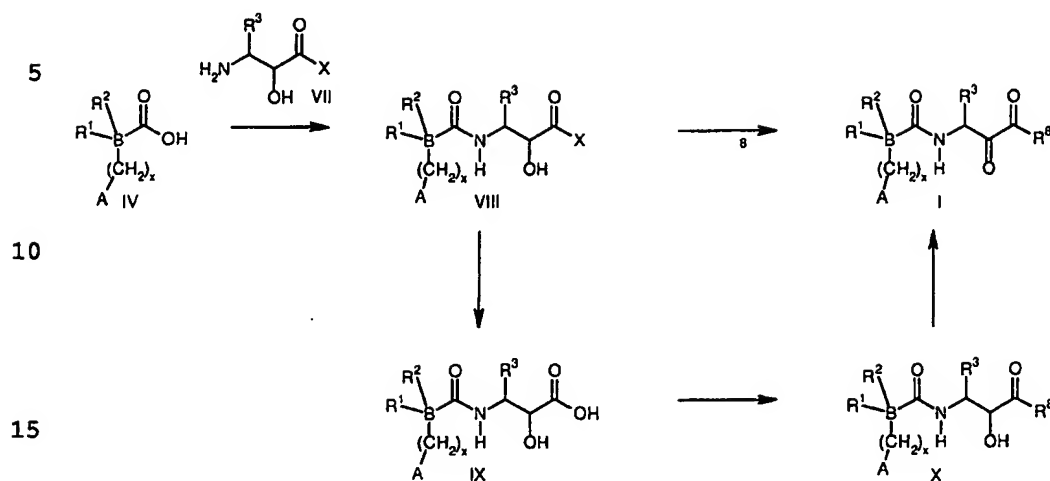
Die Derivate V werden analog der oben beschriebenen Hydrolyse in die Ketocarbonsäuren VI überführt. In einer Dakin-West analogen Reaktion werden die Ketoester I' hergestellt, wobei nach einer
15 Methode von ZhaoZhao Li et al. J.Med.Chem. 1993, 36, 3472-80 gearbeitet wird. Dabei werden eine Karbonsäuren wie VI bei erhöhter Temperatur (50-100°C) in Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, mit Oxalsäuremonoesterchlorid umgesetzt und anschließend das so erhaltene Produkt mit Basen wie Natriumethanolat in
20 Ethanol bei Temperaturen von 25-80°C zum erfindungsgemäßen Ketoester I' umgesetzt. Die Ketoester I' können, wie oben beschrieben, zum Beispiel zu erfindungsgemäßen Ketocarbonsäuren hydrolysiert werden.

25 Syntheschema 1



Die Umsetzung zu Ketoamiden I' erfolgt ebenfalls analog der Methode von ZhaoZhao Li et al. (s.oben). Die Ketogruppe in I' wird durch Zugabe von 1,2-Ethandithiol unter Lewisäure-Katalyse, wie zum Beispiel Bortrifluoridetherat, in inerten Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, bei Raumtemperatur geschützt, wobei ein Dithian anfällt. Diese Derivate werden mit Aminen R⁸-H in polaren Lösungsmitteln, wie Alkohole, bei Temperaturen von 0-80°C umgesetzt, wobei die Ketoamide I (R⁸ = NR⁹R¹⁰) anfallen.

Syntheschema 2



Eine alternative Methode ist im Schema 2 dargestellt. Die Carbonsäuren IV werden mit Aminohydroxykarbonsäure-Derivaten VII (Herstellung von IV siehe S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29) unter üblichen Peptid-Kupplungs-Methoden (siehe oben, Houben-Weyl) umgesetzt, wobei Amide VIII anfallen. Diese Alkohol-Derivate VIII können zu den erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche

25 Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen, bevorzugt Dimethylsulfoxid/Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls unter Zusatz

30 von Dimethylsulfoxid, bei Raumtemperatur oder Temperaturen von -50 bis 25°C, (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) oder Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben), benutzen.

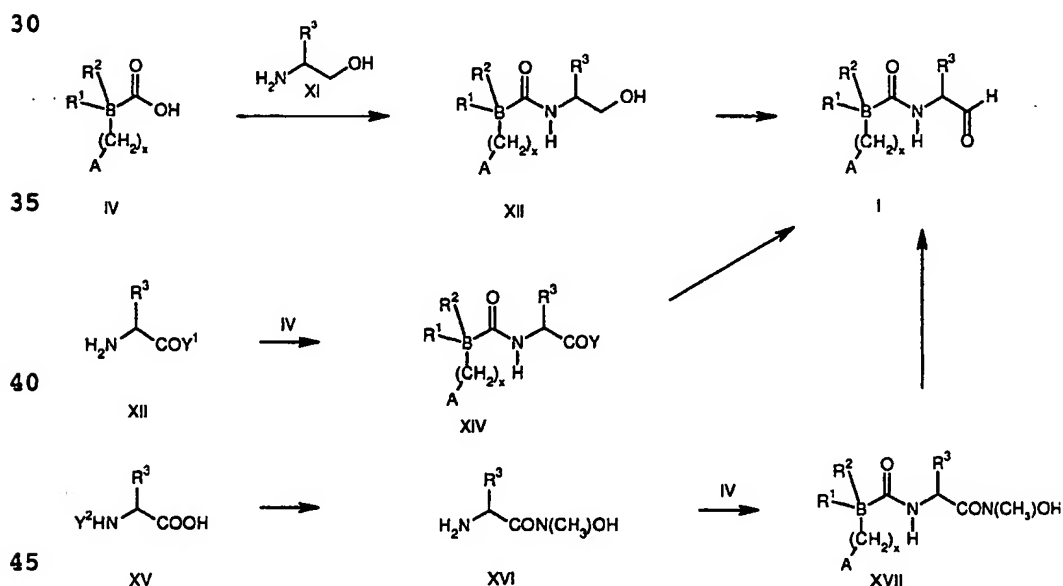
Wenn VIII α -Hydroxyester darstellen ($X = \text{O-Alkyl}$), können diese

35 zu Karbonsäuren IX hydrolysiert werden, wobei analog zu den obigen Methoden gearbeitet wird, bevorzugt aber mit Lithiumhydroxid in Wasser/Tetrahydrofuran-Gemischen bei Raumtemperatur. Die Herstellung von anderen Estern oder Amiden X erfolgt durch Umsetzung mit Alkoholen oder Aminen unter bereits beschriebenen Kupplungsbedingungen. Das Alkohol-Derivat X kann erneut zu erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden.

Die erfindungsgemäßen Aldehyde der Formel I ($\text{R}^5 = \text{Wasserstoff}$) können analog dem Syntheschema 3 hergestellt werden.

- Carbonsäure-Derivate IV werden mit geeigneten Aminoalkoholen XI zu den entsprechenden Amiden XII verknüpft. Dabei benutzt man übliche Peptid-Kupplungs-Methoden, die entweder im C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. oder im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., E5, Kap.V aufgeführt sind. Bevorzugt arbeitet man mit "aktivierten" Säurederivaten von III, wobei die Säuregruppe COOH in eine Gruppe COL überführt wird. L stellt eine Abgangsgruppe wie zum Beispiel Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol dar.
- 10 Diese aktivierte Säure wird anschließend mit Aminen zu den Amiden XII umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.
- 15 Diese Alkohol-Derivate XII können zu den erfindungsgemäßen Aldehyd-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben) oder Dess-Martin (J.Org.Chem. 1983, 48, 4155) benutzen. Bevorzugt arbeitet man hier in inerten aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie DMSO/Pyridin x SO₃ oder DMSO/Oxalylchlorid bei Temperaturen von -50 bis +25°C, je nach Methode (siehe obige Literatur).
- 25

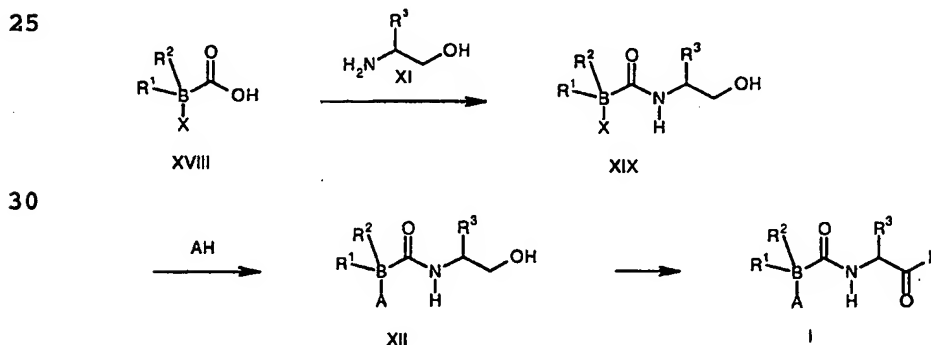
Syntheschema 3



Alternativ kann man Carbonsäuren IV auch mit den Estern oder Amiden XIII umsetzen. Die resultierenden Amide XIV können durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I überführt werden. Diese Verfahren sind in R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 619-26 aufgelistet.

Analog zum letzten Verfahren kann man die Benzoesäure IV mit den Aminohydroxamsäure-Derivaten XVI zu den Amiden XVII umsetzen. Dabei bedient man sich der gleichen Reaktionsführung wie bei der Darstellung von XII. Die Hydroxam-Derivate XVI sind auch aus den geschützten Aminosäuren XV durch Umsatz mit Hydroxylamin erhältlich. Dabei benutzt auch hier die bereits beschriebenen Amidherstellungsverfahren. Die Abspaltung der Schutzgruppe Y², zum Beispiel Boc, erfolgt nach Standardverfahren, zum Beispiel mit Tri-
 fluoressigsäure in Methylenchlorid. Die so erhaltenen Benzamidhydroxamsäuren XVII können durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I umgewandelt werden. Dabei benutzt man zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel bei Temperaturen von -60 bis 0°C in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder
 Ether.

Syntheschema 4



Eine weitere Alternative, die für die Beispiele geeignet ist, bei denen A ein Piperazinderivat und B ein Pyridinderivat darstellt, ist in Schema 4 beschrieben. Die einzelnen Syntheseschritte dieses sehr kurzen Weges sind bereits in den vorherigen Ausführungen ausführlich erläutert worden.

In der vorliegenden Erfindung enthaltenen Ketobenzamide I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen dar, insbesondere Cystein-Proteasen wie die Calpaine I und II und Cathepsine B bzw. L.
 Die inhibitorische Wirkung der Ketobenzamide I wurde mit in der Literatur üblichen Enzymtests ermittelt, wobei als Wirkmaßstab eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50%

der Enzymaktivität gehemmt wird ($= IC_{50}$). Zum Teil wurde auch ein K_i -Wert ermittelt. Die Benzamide I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung von Calpain I, Calpain II und Cathepsin B gemessen.

5 Cathepsin B-Test

Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S.Hasnain et al., J.Biol.Chem. 1993, 268, 235-40 bestimmt.

- 10 Zu 88 μ L Cathepsin B (Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbiochem), verdünnt auf 5 Units in 500 μ M Puffer) werden 2 μ L einer Inhibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO (Endkonzentrationen: 100 μ M bis 0,01 μ M). Dieser Ansatz wird für 60 Minuten bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reaktion
- 15 durch Zugabe von 10 μ L 10mM Z-Arg-Arg-pNA (in Puffer mit 10% DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 Minuten bei 405nm im Mikrotiterplattenreader verfolgt. Aus den maximalen Steigungen werden anschließend die IC_{50} 's bestimmt.

20 Calpain I und II Test

- Die Testung der inhibitorischen Eigenschaften von Calpain-Inhibitoren erfolgt in Puffer mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,5 ; 0,1 M NaCl; 1 mM Dithiotreitol; 0,11 mM $CaCl_2$, wobei das fluorogene Calpain-
- 25 substrat Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM gelöst in DMSO, Bachem/Schweiz) verwendet wird. Humanes μ -Calpain wird aus Erythrozyten isoliert und nach mehreren chromatographischen Schritten (DEAE-Sephadex, Phenyl-Sephadex, Superdex 200 und Blue-Sephadex) erhält man Enzym mit einer Reinheit >95%, beurteilt nach SDS-PAGE, Western
- 30 Blot Analyse und N-terminaler Sequenzierung. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) wird in einem Spex-Fluorolog Fluorimeter bei $\lambda_{ex} = 380$ nm und $\lambda_{em} = 460$ nm verfolgt. In einem Meßbereich von 60 min. ist die Spaltung des Substrats linear und die autokatalytische Aktivität von Calpain gering,
- 35 wenn die Versuche bei Temperaturen von 12° C durchgeführt werden. Die Inhibitoren und das Calpainsubstrat werden in den Versuchsansatz als DMSO-Lösungen gegeben, wobei DMSO in der Endkonzentration 2% nicht überschreiten soll.

- 40 In einem Versuchsansatz werden 10 μ L Substrat (250 μ M final) und anschließend 10 μ L an μ -Calpain (2 μ g/ml final, d.h.18 nM) in eine 1 ml Küvette gegeben, die Puffer enthält. Die Calpain-vermittelte Spaltung des Substrats wird für 15 - 20 min. gemessen. Anschließend Zugabe von 10 μ L Inhibitor (50 - 100 μ M Lösung in DMSO) und
- 45 Messung der Inhibition der Spaltung für weitere 40 min.

K_i -Werte werden nach der klassischen Gleichung für reversible Hemmung bestimmt:

$K_i = I / (v_0/v_i) - 1$; wobei I= Inhibitorkonzentration, v_0 = Anfangsgeschwindigkeit vor Zugabe des Inhibitors; v_i = Reaktionsgeschwindigkeit im Gleichgewicht.

Die Geschwindigkeit wird errechnet aus $v = \text{Freisetzung AMC} / \text{Zeit}$ d.h. Höhe /Zeit.

10

Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend, obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besserer Membrangängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren wurden humane Blutplättchen benutzt.

20

Calpain-vermittelter Abbau der Tyrosinkinase pp60src in Plättchen

Nach der Aktivierung von Plättchen wird die Tyrosinkinase pp60src durch Calpain gespalten. Dies wurde von Oda et al. in J. Biol. Chem., 1993, Vol 268, 12603-12608 eingehend untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß die Spaltung von pp60src durch Calpeptin, einen Inhibitor von Calpain, verhindert werden kann. In Anlehnung an diese Publikation wurde die zelluläre Effektivität unserer Substanzen getestet. Frisches humanes, mit Zitrat versetztes Blut wurde 15 min. bei 200g zentrifugiert. Das Plättchen-reiche Plasma wurde gepoolt und mit Plättchenpuffer 1:1 verdünnt (Plättchenpuffer: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM $MgCl_2 \times 6 H_2O$, 0,24 mM $NaH_2PO_4 \times H_2O$, 12 mM $NaHCO_3$, 5,6 mM Glukose, 1 mM EDTA, pH 7,4). Nach einem Zentrifugations- und Waschschrift mit Plättchenpuffer wurden die Plättchen auf 10^7 Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung der humanen Plättchen erfolgte bei RT.

Im Testansatz wurden isolierte Plättchen (2×10^6) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) für 5 min. bei 37°C vorinkubiert. Anschließend erfolgte die Aktivierung der Plättchen mit $1 \mu M$ Ionophor A23187 und 5 mM $CaCl_2$. Nach 5 min. Inkubation wurden die Plättchen kurz bei 13000 rpm zentrifugiert und das Pellet in SDS-Probenpuffer aufgenommen (SDS-Probenpuffer: 20 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 $\mu g/ml$ Leupeptin, 10 $\mu g/ml$ Pepstatin, 10% Glycerin und 1% SDS). Die Proteine wurden in einem 12%igen Gel aufgetrennt und pp60src und dessen 52-kDa und 47-kDa Spaltprodukte durch Western-

Blotting identifiziert. Der verwendete polyklonale Kaninchen-Antikörper Anti-Cys-src (pp60^{c-src}) wurde von der Firma Biomol Feinchemikalien (Hamburg) erworben. Dieser primäre Antikörper wurde mit einem HRP-gekoppelten zweiten Antikörper aus der Ziege (Boehringer Mannheim, FRG) nachgewiesen. Die Durchführung des Western-Blotting erfolgte nach bekannten Methoden.

Die Quantifizierung der Spaltung von pp60src erfolgte densitometrisch, wobei als Kontrollen nicht-aktivierte (Kontrolle 1: keine Spaltung) und mit Ionophor- und Kalzium-behandelte Plättchen (Kontrolle 2: entspricht 100% Spaltung) verwendet wurden. Der ED₅₀-Wert entspricht der Konzentration an Inhibitor, bei der die Intensität der Farbreaktion um 50% reduziert wird.

15 Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

Der Test wurde, wie bei Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". *J. Neurosci.* 1989, 7, 357-368, durchgeführt.

20

Aus 15 Tage alten Mäuseembryos wurden die Cortexhälften präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU (5-Fluor-2-Desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15 Minuten) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 Stunden später wird durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkulturüberstand die Zellschädigung ermittelt.

Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M.K.T.Squier et al. *J.Cell.Physiol.* 1994, 159, 229-237; T.Patel et al. *Faseb Journal* 1996, 590, 587-597). Deshalb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Kalziumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

40

Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

In der humanen Zelllinie NT2 (Stratagene GmbH) läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen. 10⁵ Zellen/well wurden in Mikrotiterplatten 20 Stunden vor dem Versuch ausplattiert. Nach diesem Zeitraum wurden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von 2,5

- μM Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz wurden nach 5 Stunden 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hinzugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr 17 Stunden später, entsprechend den Angaben des Herstellers, in dem Easy Reader EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Kontrollen mit Zellen ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.
- 10 Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen Störungen treten erhöhte Glutamat-Aktivitäten auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen Nervensystem (ZNS) führen. Glutamat vermittelt seine Effekte über verschiedene Rezeptoren. Zwei von diesen Rezeptoren werden nach
- 15 den spezifischen Agonisten als NMDA-Rezeptor und AMPA-Rezeptor klassifiziert. Substanzen, die diese von Glutamat ausgelösten Effekte abschwächen, können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden, insbesondere zur therapeutischen Anwendung gegen neurodegenerativen Krankheiten wie Huntington und Parkinson,
- 20 neurotoxischen Störungen nach Hypoxie, Anoxie, Ischämie und nach Läsionen, wie sie nach Schlaganfall und Trauma auftreten, oder auch als Antiepileptika (vgl. Arzneim.Forschung 1990, 40, 511-514; TIPS, 1990, 11, 334-338; Drugs of the Future 1989, 14, 1059-1071).
- 25 Schutz gegen zerebrale Übererregung durch exzitatorische Aminosäuren (NMDA- bzw. AMPA-Antagonismus an der Maus)
- Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren
- 30 EAA (Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Übererregung induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum Tod der Tiere führt. Durch systemische, z.B. intraperitoneale, Gabe von zentral-wirksamen Wirkstoffen (EAA-Antagonisten) lassen sich diese Symptome hemmen. Da die exzessive Aktivierung von EAA-Re-
- 35 zeptoren des Zentralnervensystems in der Pathogenese verschiedener neurologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt, kann aus dem nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf eine mögliche therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen geschlossen werden. Als Maß für die Wirk-
- 40 samkeit der Substanzen wurde ein ED_{50} -Wert bestimmt, bei dem 50% der Tiere durch eine festgelegte Dosis von entweder NMDA oder AMPA durch die vorangegangene ip.-Gabe der Meßsubstanz symptomfrei werden.
- 45 Es wurde bereits gezeigt, daß auch Calpain-Inhibitoren in Zellkulturen protektive Wirkung gegen den durch EAA ausgelösten Zelltod zeigen (H.Cauer et al., Brain Research 1993, 607, 354-356; Yu

Cheg and A.Y. Sun, Neurochem. Res. 1994, 19, 1557-1564). Die in dieser Anmeldung enthaltenen Calpain-Inhibitoren sind überraschenderweise sogar gegen die durch EAA (z.B. NMDA oder AMPA) ausgelösten Krämpfe *in vivo* (Maus) wirksam und zeigen damit eine mögliche therapeutische Verwendung in den oben genannten ZNS-Erkrankungen an.

Die heterozyklisch substituierten Amide I stellen Inhibitoren von Cystein-Derivate wie Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Die vorliegenden Amide I können danach zur Behandlung von neurodegenerativen Prozessen, die nach Ischämie, Trauma, Subarachnoidal-Blutungen und Schlaganfall auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen und Reperfusion nach Gefäßverschlüssen, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Restenose der Blutbahnen nach Angioplastie dienen. Zudem können die Amide I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auftritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arneimittelhilfstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präperationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung kann täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere

Bere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykosteart, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchezucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiele

30

Beispiel 1

2-(4-(Pyrid-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)-2-yl)amid

35

a) 2-(4-(Pyrid-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäuremethylester

3.4 g Chlornikotinsäuremethylester, 5.5 g Kaliumcarbonat, 3.3 g 4-Pyridylpiperazin und eine Spatelspitze 18-Krone-6 wurden in 75 ml DMF 5 h bei 100 °C erhitzt und anschließend 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Kaliumcarbonat wurde abfiltriert, das Filtrat wurde eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Einengen des Lösungsmittels fielen 3.9 g (82 %) des Produkts an.

b) 2-(4-(Pyrid-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure

5.6 g der Zwischenverbindung 1a wurden in 100 ml THF vorgelegt und mit 1.4 g LiOH in 50 ml Wasser bei Raumtemperatur versetzt. Die trübe Lösung wurde durch Zugabe von 10 ml MeOH geklärt. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und mit einer äquimolaren Menge 1 M HCl hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in Methanol/Toluol aufgenommen. Nach Entfernen des Lösungsmittels fielen 8.2 g des noch salzhaltigen Produkts an, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

c) 2-(4-(Pyrid-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

8.2 g der Zwischenverbindung 1b und 5.2 g Triethylamin wurden in 200 ml Methylenchlorid und 50 ml DMF vorgelegt. Es wurden 5 g Natriumsulfat zugegeben und 30 min gerührt. 2.6 g Phenylalaninol, 2.3 g HOBT und 3.6 g EDC wurden nacheinander bei 0 °C zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf destilliertes Wasser geschüttet, mit NaHCO₃ alkalisch gestellt, mit NaCl gesättigt und dreimal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels fielen 0.61 g (8%) des Produkt an.

d) 2-(4-(Pyrid-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

0.6 g der Zwischenverbindung 1c wurden in Gegenwart von 0.6 g Triethylamin in 20 ml DMSO vorgelegt und mit 0.9 g SO₃-Pyridin-Komplex versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf 250 ml destilliertes Wasser geschüttet, mit NaHCO₃ alkalisch gestellt, mit NaCl gesättigt, mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in THF gelöst und mit HCl in Dioxan das Hydrochlorid ausgefällt. Das Produkt wurde abgesaugt und mehrfach mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 0.08 g (11 %)

MS: m/e = 488 (M⁺)

Beispiel 2

2-(4-Methylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

5

a) 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)nikotinsäuremethylester

3.4 g Chlornikotinsäuremethylester, 5.5 g Kaliumcarbonat und 2.0 g N-Methylpiperazin wurden in 50 ml DMF analog Beispiel 1a umgesetzt, wobei 3.9 g (82 %) des Produkts anfielen.

10

b) 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)nikotinsäure

3.5 g der Zwischenverbindung 2a in 100 ml THF wurden analog Beispiel 1b mit 1.1 g LiOH in 50 ml Wasser und 10 ml MeOH bei Raumtemperatur umgesetzt, wobei 6.1 g des noch salzhaltigen Produkts anfielen, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

15

20 c) 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

6.1 g Zwischenverbindung 2b wurden analog Beispiel 1c mit 2.1 g Phenylalaninol in 100 ml DMF in Gegenwart von 2.7 g EDC, 1.9 g HOBt und 5.0 g Triethylamin umgesetzt, wobei 1.2 g (23 %) des Produkts anfielen.

25

d) 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

30

1.0 g der Zwischenverbindung 2c wurden analog Beispiel 1d mit 1.9 g SO₃-Pyridin-Komplex in 25 ml DMSO in Gegenwart von 1.2 ml Triethylamin oxidiert, wobei 0.7 g (60 %) des Produkts in Form des Hydrochlorids anfielen.

35

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.5 (3H), 2.7-3.9 (10H), 4.7 (1H), 6.9-7.9 (6H), 8.1-8.2 (2H), 9.7 (1H), 10.9 (1H) ppm.

Beispiel 3

40

2-(4-(Pyrimid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

a) 2-(4-(Pyrimid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäuremethylester

45

3.4 g Chlornikotinsäuremethylester, 11.1 g Kaliumcarbonat und 4.7 g N-(2-Pyrimidyl)piperazin Dihydrochlorid wurden in 75 ml DMF analog Beispiel 1a umgesetzt, wobei 4.6 g (78 %) des Produkts anfielen.

5

b) 2-(4-(Pyrimid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure

4.3 g der Zwischenverbindung 3a in 100 ml THF wurden analog Beispiel 1b mit 1.0 g LiOH in 50 ml Wasser und 10 ml MeOH bei Raumtemperatur umgesetzt, wobei 6.1 g des noch salzhaltigen Produkts anfielen, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

10

c) 2-(4-(Pyrimid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

15

3.8 g Zwischenverbindung 3b wurden analog Beispiel 1c in 200 ml Methylenchlorid und 50 ml DMF in Gegenwart von 4.0 g Triethylamin und 5 g Natriumsulfat vorgelegt und nacheinander mit 2.0 g Phenylalaninol, 2.7 g EDC und 1.8 g HOBT versetzt, wobei 1.5 g (28 %) des Produkts anfielen.

20

d) 2-(4-(Pyrimid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

25

1.3 g der Zwischenverbindung 3c wurden analog Beispiel 1d mit 1.9 g SO₃-Pyridin-Komplex in 20 ml DMSO in Gegenwart von 1.2 ml Triethylamin oxidiert, wobei 0.7 g (48 %) des Produkts in Form des Hydrochlorids anfielen.

30

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.9 (1H), 3.2-3.9 (9H), 4.8 (1H), 6.7 (1H), 7.0-7.4 (5H), 7.8 (1H), 8.2 (1H), 8.3 (4H), 9.1 (1H), 9.6 (1H) ppm.

35 Beispiel 4

2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

40 a) 2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäuremethylester

3.4 g 2-Chlornikotinsäuremethylester, 5.5 g Kaliumcarbonat und 3.5 g N-Benzylpiperazin wurden in 75 ml DMF analog Beispiel 1a umgesetzt, wobei 6.2 g (100 %) des Produkts anfielen.

45

b) 2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure

6.2 g der Zwischenverbindung 4a in 100 ml THF wurden analog Beispiel 1b mit 1.4 g LiOH hydrolysiert, wobei 8.70 g des noch salzhaltigen Produkts anfielen, die ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

5

- c) 2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

10

5.6 g der Zwischenverbindung 4b wurden analog Beispiel 1c in Gegenwart von 5.7 g Triethylamin und 5 g Natriumsulfat in 200 ml Methylenchlorid und 50 ml DMF vorgelegt, und nacheinander mit 2.9 g Phenylalaninol, 2.6 g HOBT und 4.0 g EDC versetzt, wobei 1.0 g (12 %) des Produkts anfielen.

15

- d) 2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

20

0.9 g der Zwischenverbindung 4c wurden analog Beispiel 1d in 20 ml DMSO in Gegenwart von 0.8 g Triethylamin mit 1.2 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.7 g (72 %) des Produkts in Form des Hydrochlorids anfielen.

25

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.8-3.5 (8H), 3.6 (1H), 3.8 (1H), 4.3 (2H), 4.7 (1H), 6.9-7.8 (12H), 8.3 (1H), 9.1 (1H), 9.7 (1H), 11.7 (2H) ppm.

Beispiel 5

2-(4-(Picol-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

30

- a) 2-(4-(Picol-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäuremethylester

35

2.6 g 2-Chlornikotinsäuremethylester wurden in 50 ml DMF analog Beispiel 1a mit 2.7 g 2-Picolylpiperazin in Gegenwart von 4.2 g Kaliumcarbonat umgesetzt, wobei 1.7 g (36 %) des Produkts anfielen.

40

- b) 2-(4-(Picol-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure

45

1.7 g der Zwischenverbindung 5a wurden mit 20 ml 2 M NaOH 1 h auf 80 °C erhitzt. Sobald das gesamte Edukt gelöst ist, wurde die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand mit 15 ml 4M HCl-Lösung in Dioxan versetzt und nach Entfernen des Dioxan der Rückstand in Methanol aufgenommen, vom Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Methylenchlorid versetzt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, wobei

2.9 g des noch salzhaltigen Produkts anfielen, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

- 5 c) 2-(4-(Picol-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

3.0 g der Zwischenverbindung 5b wurden in 50 ml Methylenchlorid und 4 ml DMF in Gegenwart von 4.5 ml Triethylamin vorgelegt, nacheinander mit 0.8 g Phenylalaninol, 0.7 g HOBT und
10 1.2 g EDC versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über eine dünne Kieselgelschicht filtriert, das Filtrat mit 2M NaOH alkalisch gestellt und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit
15 1N HCl-Lösung extrahiert, die wäßrige Phase mit NaOH neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt, wobei 1.3 g (56 %) des Produkts anfielen.

- 20 d) 2-(4-(Picol-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

1.3 g der Zwischenverbindung 5c wurden analog Beispiel 1d in 30 ml Methylenchlorid und 4 ml DMSO in Gegenwart von 3.7 g
25 Triethylamin mit 2.6 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert. Das Produkt wurde als Hydrochlorid ausgefällt, wobei 0.3 g (23 %) des Produkts in Form des Hydrochlorids anfielen.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 3.0-3.8 (10H), 4.5 (3H), 7.0-7.3 (4H),
30 7.4 (3H), 7.7 (2H), 8.0 (2H), 8.4 (1H), 8.7 (1H), 9.6 (1H) ppm.

Beispiel 6

- 35 2-(4-(Picol-3-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

- a) 2-(4-(Picol-3-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäuremethylester

40 2.6 g 2-Chlornikotinsäuremethylester wurden in 50 ml DMF analog Beispiel 1a mit 2.7 g 3-Picolylpiperazin in Gegenwart von 4.2 g Kaliumcarbonat umgesetzt, wobei 1.2 g (25 %) des Produkts anfielen.

- 45 b) 2-(4-(Picol-3-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure

1.2 g der Zwischenverbindung 6a wurden analog Beispiel 5b mit 20 ml 2 M NaOH bei 80 °C hydrolysiert, wobei 2.2 g des noch salzhaltigen Produkts anfielen, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

5

- c) 2-(4-(Picol-3-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

10

2.2 g der Zwischenverbindung 6b wurden analog Beispiel 5c in Gegenwart von 4 ml Triethylamin in 50 ml Methylenchlorid und 4 ml DMF gelöst, und nacheinander mit 0.6 g Phenylalaninol, 0.5 g HOBT und 0.9 g EDC versetzt, wobei 1.7 g (42 %) des Produkts anfielen.

15

- d) 2-(4-(Picol-3-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

20

1.7 g der Zwischenverbindung 6c wurden analog Beispiel 1d in 6 ml DMSO und 30 ml Methylenchlorid in Gegenwart von 6.1 ml Triethylamin mit 4.1 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert. Das Produkt wurde als Hydrochlorid ausgefällt, wobei 0.6 g (32 %) des Produkts anfielen.

25

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 3.0-3.6 (10H), 4.5 (3H), 7.0-7.5 (7H), 8.0 (1H), 8.2 (1H), 8.4 (1H), 8.8 (1H), 9.0 (1H), 9.2 (1H), 9.6 (1H) ppm.

Beispiel 7

30

- 2-(4-(Picol-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

a)

- 2-(4-(Picol-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäuremethylester

35

3.7 g 2-Chlornikotinsäuremethylester wurden in 50 ml DMF analog Beispiel 1a mit 2.5 g 4-Picol-4-ylpiperazin in Gegenwart von 4.0 g Kaliumcarbonat umgesetzt, wobei 2.9 g (62 %) des Produkts anfielen.

40

- b) 2-(4-(Picol-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure

45

2.9 g der Zwischenverbindung 7a wurden analog Beispiel 5b mit 20 ml 2 M NaOH bei 60 °C hydrolysiert, wobei 3.4 g des noch salzhaltigen Produkts anfielen, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

- c) 2-(4-(Picol-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

5 3.4 g der Zwischenverbindung 7b wurden analog Beispiel 5c in Gegenwart von 4 ml Triethylamin und Molekularsieb in 30 ml Methylenchlorid vorgelegt, und nacheinander mit 1.4 g Phenylalaninol, 1.1 g HOBT und 2.0 g EDC versetzt, wobei 3.6 g (95 %) des Produkts anfielen.

- 10 d) 2-(4-(Picol-4-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

15 3.6 g der Zwischenverbindung 7c wurden analog Beispiel 1d in 11 ml DMSO und 80 ml Methylenchlorid in Gegenwart von 6 ml Triethylamin mit 4.4 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.9 g (25 %) des Produkts in Form des Hydrochlorids anfielen.

20 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.7-3.9 (10H), 4.3-4.6 (3H), 7.0 (1H), 7.1-7.3 (3H), 7.4 (1H), 7.8-8.0 (2H), 8.3 (3H), 9.0 (3H), 9.7 (1H) ppm.

Beispiel 8

- 25 2-(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

- a) 2-Chlornikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

30 10.0 g Chlornikotinsäure wurden mit 9.7 g Phenylalaninol in 250 ml CH₂Cl₂ in Gegenwart von 13.0 g EDC, 2.9 g HOBT und 9.6 g Triethylamin analog Beispiel 1c umgesetzt, wobei 17.3 g (94 %) des Produkts anfielen.

- 35 b) 2-(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

40 5.0 g der Zwischenverbindung 8a wurden in 70 ml DMF mit 3.3 g Benzylhomopiperazin, 4.8 g Kaliumcarbonat und einer Spatelspitze 18-Krone-6 versetzt und 2 h zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach MPLC-Reinigung fielen 1.0 g (13 %) des Produkts an.

- c) 2-(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

5 1.0 g der Zwischenverbindung 8b wurden analog Beispiel 1d in 20 ml DMSO in Gegenwart von 0.9 g Triethylamin mit 0.7 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.5 g (50 %) des Produkts in Form der freien Base anfielen.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.8 (2H), 2.6 (2H), 2.7 (2H), 3.2 (2H), 3.3 (2H), 3.4 (2H), 3.6 (2H), 4.9 (1H), 6.8 (1H), 7.1-7.3 (11H), 7.9 (1H), 8.3 (1H), 9.7 (1H) ppm.

Beispiel 9

- 15 2-(4-(Picol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

a) 2-(4-(Picol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäuremethylester
2.4 g 2-Chlornikotinsäuremethylester wurden in 50 ml DMF analog Beispiel 1a mit 2.7 g 2-picolylhomopiperazin in Gegenwart von 3.8 g Kaliumcarbonat umgesetzt, wobei 3.7 g (81 %) des Produkts anfielen.

- 25 b) 2-(4-(Picol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure

3.7 g der Zwischenverbindung 9a wurden analog Beispiel 1b in 10 ml THF mit 30 ml 5M NaOH bei 80 °C hydrolysiert, wobei 3.0 g (86 %) des Produkts anfielen.

- 30 c) 2-(4-(Picol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

35 3.0 g der Zwischenverbindung 9b wurden analog Beispiel 1c in Gegenwart von 1.5 g Triethylamin in 60 ml Methylenchlorid gelöst, und nacheinander mit 1.5 g Phenylalaninol, 0.4 g HOBT und 2.0 g EDC versetzt, wobei 2.7 g (62 %) des Produkts anfielen.

- 40 d) 2-(4-(Picol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

2.7 g der Zwischenverbindung 9c wurden analog Beispiel 1d in 10 ml DMSO in Gegenwart von 2.4 g Triethylamin mit 2.9 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 2.2 g (83 %) des Produkts in Form der freien Base anfielen.

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.8 (2H), 3.3-3.5 (8H), 3.7 (2H), 4.6 (1H), 6.7 (1H), 7.1-7.3 (2H), 7.4 (3H), 7.7 (2H), 8.1 (2H), 8.5 (2H), 8.8 (1H), 9.6 (1H) ppm.

5 Beispiel 10

2-(4-(Picol-4-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl-2-yl)amid

10 a) 2-(4-(Picol-4-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäuremethylester

2.4 g 2-Chlornikotinsäuremethylester wurden in 50 ml DMF analog Beispiel 1a in Gegenwart von 3.8 g Kaliumcarbonat mit 2.6 g 4-Picolylhomopiperazin umgesetzt, wobei 3.9 g (88 %) des Produkts anfielen.

b) 2-(4-(Picol-4-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure

3.9 g der Zwischenverbindung 10a wurden analog Beispiel 1b in 20 ml THF mit 40 ml 5 M NaOH bei 80 °C hydrolysiert, wobei 2.7 g (70 %) des Produkts anfielen.

c) 2-(4-(Picol-4-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl-2-yl)amid

2.6 g der Zwischenverbindung 10b wurden analog Beispiel 1c in Gegenwart von 1.7 g Triethylamin in 60 ml Methylenchlorid gelöst, und nacheinander mit 1.3 g Phenylalaninol, 0.4 g HOBT und 1.7 g EDC versetzt, wobei 1.7 g (46 %) des Produkts anfielen.

d) 2-(4-(Picol-4-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl-2-yl)amid

1.7 g der Zwischenverbindung 10c wurden analog Beispiel 1d in 20 ml DMSO in Gegenwart von 1.6 g Triethylamin mit 1.8 g SO_3 -Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 1.5 g (44 %) des Produkts in Form der freien Base anfielen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.9 (2H), 2.6-2.8 (4H), 3.1-3.8 (8H), 4.7 (1H), 6.8 (1H), 7.0-7.4 (5H), 8.0 (1H), 8.2-8.3 (2H), 8.4-8.7 (4H), 9.8 (1H) ppm.

45

Beispiel 11

2-(4-(2-(Pyrid-2-yl)-1-ethyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-
N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

5

a) 2-(4-(2-(Pyrid-2-yl)-1-ethyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-
methylester

10

3.3 g 2-Chlornikotinsäuremethylester wurden in 20 ml Butanol
analog Beispiel 1a mit 3.0 g N-(2-(Pyrid-2-yl)ethyl)piperazin
in Gegenwart von 4.3 g Kaliumcarbonat umgesetzt, wobei 3.8 g
(72 %) des Produkts anfielen.

15

b) 2-(4-(2-(Pyrid-2-yl)ethyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure

3.8 g der Zwischenverbindung 11a wurden mit 20 ml 2 M NaOH 1
h bei 60 °C analog Beispiel 5b hydrolysiert, wobei 3.6 g des
noch salzhaltigen Produkts anfielen, die ohne weitere Reini-
gung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

20

c) 2-(4-(2-(Pyrid-2-yl)ethyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-
N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

25

3.6 g der Zwischenverbindung 11b wurden in 50 ml Methylench-
lorid und 4 ml DMF analog Beispiel 5c in Gegenwart von 5.1 ml
Triethylamin und Molekularsieb vorgelegt, und nacheinander
mit 1.7 g Phenylalaninol, 1.4 g HOBT und 2.5 g EDC versetzt,
wobei 4.6 g (95 %) des Produkts anfielen.

30

d) 2-(4-(2-(Pyrid-2-yl)ethyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-
N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

35

4.6 g der Zwischenverbindung 11c wurden analog Beispiel 1d in
30 ml Methylenchlorid und 15 ml DMSO in Gegenwart von 7.6 g
Triethylamin mit 3.5 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert. Das Pro-
dukt wurde als Hydrochlorid ausgefällt, wobei 0.9 g (20 %)
des Produkts in Form des Hydrochlorids anfielen.

40

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 3.0-3.4 (8H), 3.4-3.7 (4H), 3.9-4.4
(3H), 7.1-7.5 (5H), 7.8 (2H), 7.9 (2H), 8.4 (3H), 8.8 (2H),
9.7 (1H) ppm.

45

Beispiel 12

2-(4-(2-Methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

5

a) 2-(4-(2-Methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

10

3.0 g Zwischenverbindung 8a wurden in 70 ml DMF mit 2.9 g N-(2-Methoxybenzyl)piperazin analog Beispiel 8b in Gegenwart von 5.7 g Kaliumcarbonat und einer Spatelspitze 18-Krone-6 umgesetzt, wobei 1.3 g (27 %) des Produkt anfielen.

15

b) 2-(4-(2-Methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

20

1.2 g Zwischenverbindung 12a wurden analog Beispiel 1d mit 1.2 g SO₃-Pyridin-Komplex in 20 ml DMSO in Gegenwart von 1.1 g Triethylamin oxidiert, wobei 0.7 g (58 %) des Produkts in Form der freien Base anfielen.

MS: m/e = 458 (M⁺)

Beispiel 13

25

2-(4-(3,4-Dioxomethylenbenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

30

a) 2-(4-(3,4-Dioxomethylenbenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

35

3.0 g Zwischenverbindung 8a wurden 70 ml DMF mit 2.3 g N-(3,4-Dioxomethylenbenzyl)piperazin analog Beispiel 8b in Gegenwart von 2.9 g Kaliumcarbonat und einer Spatelspitze 18-Krone-6 umgesetzt, wobei 1.3 g (27 %) des Produkt anfielen.

40

b) 2-(4-(3,4-Dioxomethylenbenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

45

0.6 g Zwischenverbindung 13a wurden analog Beispiel 1d mit 0.6 g SO₃-Pyridin-Komplex in 20 ml DMSO in Gegenwart von 0.5 g Triethylamin oxidiert, wobei 0.3 g (55 %) des Produkts in Form der freien Base anfielen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.3 (2H), 2.4 (2H), 3.0-3.2 (4H), 3.3-3.4 (4H), 4.9 (1H), 5.9 (2H), 6.7 (2H), 6.8 (1H), 7.1-7.3 (7H), 8.4 (2H), 9.8 (1H) ppm.

5 Beispiel 14

2-(4-(1-Piperidiny1)piperidin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl-2-yl)amid

10 a) 2-(4-(1-Piperidiny1)piperidin-1-yl)nikotinsäuremethylester

3.4 g 2-Chloronikotinsäuremethylester wurden analog Beispiel 1a mit 3.4 g 4-Piperidinopiperidin in 75 ml DMF in Gegenwart von 5.5 g Kaliumcarbonat und einer Spatelspitze 18-Krone-6 umgesetzt, wobei 5.9 g (97 %) des Produkts anfielen.

b) 2-(4-(1-Piperidiny1)piperidin-1-yl)nikotinsäure

5.5 g der Zwischenverbindung 14a in 100 ml THF wurden analog Beispiel 1b mit 1.3 g LiOH in 50 ml Wasser und 10 ml MeOH umgesetzt, wobei 8.1 g des noch salzhaltigen Produkt anfielen, die ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

25 c) 2-(4-(1-Piperidiny1)piperidin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl-2-yl)amid

7.1 g der Zwischenverbindung 14b wurden analog Beispiel 1c in Gegenwart von 5.2 g Triethylamin und 5 g Natriumsulfat in 200 ml Methylenchlorid und 50 ml DMF vorgelegt und nacheinander mit 2.6 g Phenylalaninol, 2.3 g HOBT und 3-6 g EDC versetzt, wobei 0.7g (10%) des Produkts anfielen.

35 d) 2-(4-(1-Piperidiny1)piperidin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl-2-yl)amid

0.6 g der Zwischenverbindung 14c wurden analog Beispiel 1d in 20 ml DMSO in Gegenwart von 0.6 g Triethylamin mit 1.0 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.1 g (19 %) des Produkts in Form der freien Base anfielen.

MS: m/e = 420 (M⁺)

Beispiel 15

2-(4-(4-N,N-Dimethylamino)benzylhomopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

5

a) 2-(Homopiperazin-1-yl)nikotinsäureethylester

10.0 g 2-Chlornikotinsäureethylester wurden mit 21.6 g Homopiperazin in 150 ml Ethanol 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen NaCl-Lösung und Essigester verteilt und die wäßrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 11.1 g (83 %) des Produkts anfielen.

15

b) 2-(4-(4-N,N-Dimethylaminobenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäureethylester

2.0 g der Zwischenverbindung 18a und 1.3 g 4-N,N-Dimethylaminobenzaldehyd wurden in 40 ml Ethanol vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 1.1 ml Boran-Pyridin-Komplex versetzt. Es wurde 18 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wurde mit 2N HCl extrahiert, die wäßrige Phase zweimal mit Essigester gewaschen und mit 2N NaOH basisch gestellt. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert, die vereinigten Essigesterextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 2.9 g (93%) des Produkt anfielen.

30

c) 2-(4-(4-N,N-Dimethylaminobenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure

2.8 g der Zwischenverbindung 18b wurden in 30 ml MeOH mit 30 ml 5N NaOH 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde mit konz. HCl neutralisiert, mit EtOH und Triethylamin ausgesalzt, vom Salz abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, wobei 2.5 g (100 %) des Produkts anfielen.

35

d) 2-(4-(4-N,N-Dimethylaminobenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

40

2.3 g der Zwischenverbindung 18c wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und nacheinander mit 0.8 g Triethylamin, 0.6 g Phenylalaninol, 0.2 g HOBT und 0.8 g EDC versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur 5h über Molsieb gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser und 2N NaOH gewaschen und das Produkt mit 1N HCl extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester

45

gewaschen und mit 2N NaOH auf pH 9 gestellt. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 1.2 g (69 %) des Produkts anfielen.

5

- e) 2-(4-(4-N,N-Dimethylaminobenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

10

1.2 g Zwischenstufe 18d wurden in 40 ml Methylenchlorid mit 1.2 g SO₃-Pyridin-Komplex in Gegenwart von 1.0 g Triethylamin und 2 ml DMSO über Molsieb gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Methylenchlorid verdünnt, dreimal mit NaCl gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 1.1 g (97 %) des Produkts anfielen.

15

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.8 (2H), 3.0 (6H), 3.1 (4H), 3.2 (4H), 3.4 (2H), 4.4 (2H), 4.8 (1H), 6.6 (3H), 6.8 (1H), 7.2 (5H), 8.0 (1H), 8.2 (1H), 8.7 (1H), 9.8 (1H) ppm.

20 Beispiel 16

2-(4-(2-Fluorobenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

- 25 a) 2-(Piperazin-1-yl)nikotinsäureethylester

10.0 g 2-Chlornikotinsäureethylester wurden analog Beispiel 18a mit 27.8 g Piperazin in 400 ml Ethanol umgesetzt, wobei 6.9 g (54 %) des Produkts anfielen.

30

- b) 2-(4-(2-Fluorobenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäureethylester

1.0 g der Zwischenverbindung 19a wurden analog Beispiel 18b mit 2-Fluorobenzaldehyd und 0.5 g Boran-Pyridin-Komplex in 40 ml Ethanol umgesetzt, wobei 1.2 g (39 %) des Produkts anfielen.

35

- c) 2-(4-(2-Fluorobenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure

40

1.2 g der Zwischenverbindung 19b wurden analog Beispiel 18c in 15 ml Methanol gelöst und mit 30 ml 5N NaOH hydrolysiert, wobei 0.7 g (63 %) des Produkts anfielen.

45

- d) 2-(4-(2-Fluorobenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

0.7 g der Zwischenverbindung 19c wurden analog Beispiel 18d in 50 ml Methylenchlorid in Gegenwart von 0.5 g Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 0.3 g Phenylalaninol, 0.5 g EDC und 0.1 g HOBT versetzt, wobei 0.5 g (48 %) des Produkt
5 anfielen.

e) 2-(4-(2-Fluorobenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

10 0.5 g der Zwischenverbindung 19d wurden analog Beispiel 18e in 40 ml Methylenchlorid und 1 ml DMSO in Gegenwart von 0.4 g Triethylamin mit 0.5 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.5 g (100 %) des Produkts anfielen.

15 MS: m/e = 446 (M⁺)

Beispiel 17

2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid
20

a) 2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)nikotinsäureethylester

2.0 g 2-Chlornikotinsäureethylester wurden analog Beispiel 1a mit 1.8 g Phenylpiperazin in Gegenwart von 2.5 g Kaliumcarbonat und einer Spatelspitze 18-Krone-6 in 40 ml Butanol 2.5 h bei 80 °C umgesetzt, wobei 1.2 g (35 %) des Produkts anfielen.
25

30 b) 2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)nikotinsäure

1.2 g der Zwischenverbindung 20a wurden analog Beispiel 18c in 30 ml Methanol mit 30 ml 5M NaOH hydrolysiert, wobei 1.8 g des Rohprodukts anfielen, die ohne weitere Reinigung in die
35 nächste Stufe eingesetzt wurden.

c) 2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

40 1.8 g der Zwischenverbindung 20b wurden analog Beispiel 18d in 50 ml Methylenchlorid in Gegenwart von 0.8 g Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 0.6 g Phenylalaninol, 0.8 g EDC und 0.2 g HOBT versetzt, wobei 1.1 g (72 %) des Produkt anfielen
45

d) 2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

1.1 g der Zwischenverbindung 20c wurden analog Beispiel 18e in 40 ml Methylenchlorid und 2 ml DMSO in Gegenwart von 1.1 g Triethylamin mit 1.2 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.8 g (72 %) des Produkts anfielen.

5

MS: m/e = 414 (M⁺)

Beispiel 18

10 2-(4-(Picol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

a) 2-(4-(Picol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(1-carbamoyl-1-ol-3-phenylpropan-2-yl)amid

15

1.8 g der Zwischenverbindung 9b wurden analog Beispiel 18d in 50 ml Methylenchlorid in Gegenwart von 1.9 g Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 1.1 g 3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid-Hydrochlorid, 1.2 g EDC und 0.3 g HOBT versetzt, wobei 0.5 g (18 %) des Produkt anfielen.

20

b) 2-(4-(Picol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

25 0.5 g der Zwischenverbindung 21a wurden analog Beispiel 18e in 40 ml Methylenchlorid und 2.5 ml DMSO in Gegenwart von 0.4 g Triethylamin mit 0.4 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.2 g (54 %) des Produkts anfielen.

30 MS: m/e = 486 (M⁺)

Beispiel 19

2-(4-(4-Methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

35

a) 2-(4-(4-Methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäureethylester
2.0 g der Zwischenverbindung 19a wurden analog Beispiel 18b 6.0 ml Anisaldehyd und 1.1 ml Boran-Pyridin-Komplex in 40 ml Ethanol umgesetzt, wobei 3.0 g (94 %) des Produkts anfielen.

40

b) 2-(4-(4-Methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure

1.5 g der Zwischenverbindung 22a wurden analog Beispiel 18c in 10 ml Methanol mit 25 ml 5M NaOH hydrolysiert, wobei 1.6 g (61 %) des Produkts anfielen.

45

- c) 2-(4-(4-Methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid
1.0 g der Zwischenverbindung 22b wurden analog Beispiel 18d in 50 ml Methylenchlorid in Gegenwart von 1.4 ml Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 0.5 g Phenylalaninol, 0.8 g EDC und 0.5 g HOBt versetzt, wobei 1.2 g (88 %) des Produkt anfielen.
- d) 2-(4-(4-Methoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid
1.2 g der Zwischenverbindung 22c wurden analog Beispiel 18e in 50 ml Methylenchlorid und 3.5 ml DMSO in Gegenwart von 2.1 ml Triethylamin mit 3.0 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.5 g (46 %) des Produkts anfielen.

MS: m/e = 458 (M⁺)

Beispiel 20

- 2-(4-(4-Methoxybenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid
- a) 2-(4-(4-Methoxybenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäureethylester
2.5 g der Zwischenverbindung 18a wurden analog Beispiel 18b 1.4 ml Anisaldehyd und 1.3 ml Boran-Pyridin-Komplex in 30 ml Ethanol umgesetzt, wobei 3.6 g (98 %) des Produkts anfielen.
- b) 2-(4-(4-Methoxybenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure
3.6 g der Zwischenverbindung 23a wurden analog Beispiel 18c in 10 ml Methanol mit 20 ml 5M NaOH hydrolysiert, wobei 2.9 g (87 %) des Produkts anfielen.
- c) 2-(4-(4-Methoxybenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid
1.3 g der Zwischenverbindung 23b wurden analog Beispiel 18d in 50 ml Methylenchlorid in Gegenwart von 1.75 g Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 0.6 g Phenylalaninol, 0.9 g EDC und 0.6 g HOBt versetzt, wobei 1.3 g (69 %) des Produkt anfielen.

- d) 2-(4-(4-Methoxybenzyl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

5 1.2 g der Zwischenverbindung 23c wurden analog Beispiel 18e in 50 ml Methylenchlorid und 3.5 ml DMSO in Gegenwart von 2.1 ml Triethylamin mit 3.0 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.6 g (46 %) des Produkts anfielen.

MS: m/e = 472 (M⁺)

10

Beispiel 21

2-(4-(4-n-Butoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

15

- a) 2-(4-(4-n-Butoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäureethylester

20 2.4 g der Zwischenverbindung 19a wurden analog Beispiel 18b 2.1 ml 4-Butoxybenzaldehyd und 1.3 ml Boran-Pyridin-Komplex in 30 ml Ethanol umgesetzt, wobei 3.5 g (89 %) des Produkts anfielen.

- b) 2-(4-(4-n-Butoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure

25 3.5 g der Zwischenverbindung 24a wurden analog Beispiel 18c in 30 ml Methanol mit 15 ml 5M NaOH hydrolysiert, wobei 3.2 g (97 %) des Produkts anfielen.

- 30 c) 2-(4-(4-n-Butoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

35 1.5 g der Zwischenverbindung 24b wurden analog Beispiel 18d in 50 ml Methylenchlorid in Gegenwart von 1.9 ml Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 0.7 g Phenylalaninol, 1.0 g EDC und 0.7 g HOBT versetzt, wobei 1.3 g (62 %) des Produkt anfielen.

- 40 d) 2-(4-(4-n-Butoxybenzyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

1.3 g der Zwischenverbindung 24c wurden analog Beispiel 18e in 40 ml Methylenchlorid und 3.5 ml DMSO in Gegenwart von 2.1 ml Triethylamin mit 2.0 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.8 g (52 %) des Produkts anfielen.

45

MS: m/e = 500 (M⁺)

Beispiel 22

3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

5

a) 3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)benzoesäure

1.5 g 3-Benzylpiperazin-1-ylbenzonitril wurden 2 h in 14 ml konz. HCl zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur fallen 1.7 g (100 %) des Produkt aus, die abgesaugt wurden und gründlich mit Wasser gewaschen wurden.

10

b) 3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-ol-3-phenylpropan-2-yl)amid

15

1.5 g der Zwischenverbindung 26a wurden in 50 ml DMF analog Beispiel 1c in Gegenwart von 2.9 ml Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 0.7 g HOBT, 1.2 g 3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid-Hydrochlorid und 1.1 g EDC versetzt, wobei 1.7 g (71 %) des Produkts anfielen.

20

c) 3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

1.5 g der Zwischenverbindung 26b wurden analog Beispiel 1d in 30 ml DMSO gelöst und in Gegenwart von 2 ml Triethylamin mit 1.5 g SO₃-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.5 g (33 %) des Produkts anfielen.

25

30 MS: m/e = 470 (M⁺)

Beispiel 23

2-(4-(2-Naphtylmethyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

35

a) 2-(4-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

13 g 2-(4-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)nikotinsäure wurden analog Beispiel 1c in 150 ml Methylenchlorid und 14.7 ml Triethylamin gelöst und nacheinander mit 6.4 g Phenylalaninol, 1.9 g HOBT und 8.11 g EDC versetzt, wobei 16.7 g (90 %) des Produkts anfielen.

40
45

- b) 2-(Piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

5 16.7 g der Zwischenverbindung 27a wurden in 300 ml Methylenchlorid gelöst und mit 30 ml Konz. Trifluoressigsäure versetzt. Es wurde 1.5 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser geschüttet, basisch gestellt und das Produkt mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat
10 getrocknet und eingeengt, wobei 12.8 g (98 %) des Produkts anfielen.

- c) 2-(4-(2-Naphtylmethylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

15 1.9 g der Zwischenverbindung 27b wurden in 75 ml Ethanol vorgelegt und mit 1.3 g 2- α -Brommethylnaphthalin und 0.8 g Kaliumcarbonat versetzt. Es wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeengt, der Rückstand
20 zwischen Essigester und Wasser verteilt, und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei 2.3 g (86 %) des Produkts anfielen.

- d) 2-(4-(2-Naphtylmethyl)-piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

25 1.5 g der Zwischenverbindung 27c wurden analog Beispiel 1d in 25 ml DMSO in Gegenwart von 1.7 ml Triethylamin mit 1.5 g SO₃-Pyridinkomplex oxidiert, wobei 0.9 g (59 %) des Produkts
30 anfielen.

MS: m/e = 478 (M⁺)

Beispiel 24

35

2-(4-(2-Tolyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

- a) 2-(4-(2-Tolyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

40

2.0 g der Zwischenverbindung 27 wurden analog Beispiel 27c in 100 ml Ethanol vorgelegt und mit 1.1 g 2-(Brommethyl)toluol und 0.8 g Kaliumcarbonat versetzt, wobei 1.6 g (62 %) des
45 Produkts anfielen.

- b) 2-(4-(2-Tolyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

1.4 g der Zwischenverbindung 28a wurden analog Beispiel 1d in 25 ml DMSO in Gegenwart von 1.7 ml Triethylamin mit 1.0 g SO₃-Pyridinkomplex oxidiert, wobei 0.7 g (48 %) des Produkts anfielen.

MS: m/e = 460 (M⁺+H₂O)

10

Beispiel 25

2-(4-(3-Tolyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

15

- a) 2-(4-(3-Tolyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

2.0 g der Zwischenverbindung 29b wurden analog Beispiel 27c in 80 ml Ethanol vorgelegt und mit 1.1 g 3(Brommethyl)toluol und 0.8 g Kaliumcarbonat versetzt, wobei 1.8 g (70 %) des Produkts anfielen.

20

- b) 2-(4-(3-Tolyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

25

1.6 g der Zwischenverbindung 29a wurden analog Beispiel 1d in 25 ml DMSO in Gegenwart von 2.0 ml Triethylamin mit 1.2 g SO₃-Pyridinkomplex oxidiert, wobei 0.4 g (26 %) des Produkts anfielen.

30

MS: m/e = 442 (M⁺)

Beispiel 26

35

2-(4-(4-Tolyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

- a) 2-(4-(4-Tolyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

40

1.6 g der Zwischenverbindung 27b wurden analog Beispiel 27c in 80 ml Ethanol vorgelegt und mit 1.1 g 4(Brommethyl)toluol und 0.8 g Kaliumcarbonat versetzt, wobei 1.8 g (69 %) des Produkts anfielen.

45

- b) 2-(4-(4-Tolyl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

5 1.6 g der Zwischenverbindung 30a wurden analog Beispiel 1d in 25 ml DMSO in Gegenwart von 2.0 ml Triethylamin mit 1.2 g SO₃-Pyridinkomplex oxidiert, wobei 0.7 g (46 %) des Produkts anfielen.

MS: m/e = 460 (M⁺+H₂O)

10

Beispiel 27

2-(4-(4-Methoxycarbonylbenzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

15

- a) 2-(4-(4-Methoxycarbonylbenzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

20 2.5 g der Zwischenverbindung 27b wurden analog Beispiel 27c in 100 ml Ethanol vorgelegt und mit 1.7 g Brommethylbenzoesäuremethylester und 1.0 g Kaliumcarbonat versetzt, wobei 1.9 g (54 %) des Produkts anfielen.

- 25 b) 2-(4-(4-Methoxycarbonylbenzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

30 0.9 g der Zwischenverbindung 31a wurden analog Beispiel 1d in 5 ml DMSO in Gegenwart von 1.0 ml Triethylamin mit 0.6 g SO₃-Pyridinkomplex oxidiert, wobei 0.1 g (15 %) des Produkts anfielen.

MS: m/e = 485 (M⁺-1)

Analog Beispiel 1-27 wurden folgende Beispiele synthetisiert:

35

Beispiel 28

2-(4-(Picol-3-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

40

MS: m/e = 443 (M⁺)

45

Beispiel 29

2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid-Dihydrochlorid

5

MS: m/e = 471 (M⁺)

Beispiel 30

10 2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

MS: m/e = 470 (M⁺)

15 Beispiel 31

2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(1-carbamoyl-1-oxohe-xan-2-yl)amid

20 MS: m/e = 437 (M⁺)

Beispiel 32

2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)pyridin-4-carbonsäure-N-(3-phenylpro-
25 pan-1-yl-2-yl)amid

MS: m/e = 428 (M⁺)

Beispiel 33

30

2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(N(2-piperi-
din-1-yl-1-ethyl)-1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

MS: m/e = 582 (M⁺)

35

Beispiel 34

2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(N(2-piperi-
din-1-yl-1-ethyl)-1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

40

MS: m/e = 584 (M⁺)

45

Beispiel 35

2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(N(2-pyrid-2-yl-1-ethyl)-1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

5

MS: m/e = 576 (M⁺)

Beispiel 36

10 2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(N(3(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-propyl)-1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

MS: m/e = 611 (M⁺)

15 Beispiel 37

2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(N(3(N,N-diethylamino)-1-propyl)-1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

20 MS: m/e = 584 (M⁺)

Beispiel 38

2-((3-N,N-Dimethylaminomethylpyrid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-yl-2-yl)amid x Trifumarsäure

25

MS: m/e = 500 (M⁺+1)

Beispiel 39

30

2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

MS: m/e = 456 (M⁺)

35

Beispiel 40

5-Nitro-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

40

MS: m/e = 501 (M⁺)

Beispiel 41

45 2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-5-nitrobenzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

MS: m/e = 515 (M⁺)

Beispiel 42

5 2-(3-Phenylpyrrolidin-1-yl)nikotinsäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

¹H-NMR (CF₃COOD): δ = 2,0-2,7 (2H); 3,0 (1H); 3,3-4,0 (6H);
5,9 (1H); 6,9 (1H), 7,0-7,4 (10H) und
10 7,9 (2H) ppm

Beispiel 43

2-(4-(4(N,N-Dimethylamino)benzyl-piperazin-1-yl))-nikotinsäure-
15 N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

MS: m/e = 471

Beispiel 44

20

2-(4(3(2-(N,N-Diethylamino)-1-ethyl-pyrid-2-yl)piperazin-1-yl))-nikotinsäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

25 ¹H-NMR (Methanol-D₄): δ = 1,4 (6H); 3,0-4,0 (17H); 4,5 (2H);
7,0-7,5 (7H); 8,0-9,0 (5H)

Beispiel 45

30 4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

MS: m/e = 471

35 Beispiel 46

2-(4-Pyrid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

40 MS: m/e = 415

Beispiel 47

2-(4-(Pyrid-2-yl)piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid
45

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): $\delta =$ 2,9-4,1 (10H); 5,5 (1H); 6,7-8,2 (14H);
9,1 (1H)

Beispiel 48

5

2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(pentan-1-al-2-yl)amid

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 1,0-2,0 (7H); 2,7-3,8 (8H); 4,8 (1H);
7,3-8,4 (8H); 9,7 (2H)

10

Beispiel 49

2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-(indol-3-yl)propan-1-al-2-yl)amid

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 2,0-3,5 (12H); 5,0 (1H); 7,3-8,0 (13H);
8,4 (2H); 9,6-9,8 (2H)

Beispiel 50

20

2-(4-(Picol-2-yl)homopiperazin-1-yl)nikotinsäure-N-(3-(indol-3-yl)propan-1-al-2-yl)amid

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 1,7 (2H); 2,6-3,7 (12H); 5,0 (1H);
6,8-8,6 (14H); 9,8 (1H)

25

Beispiel 51

2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)pyridin-4-carbonsäure-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

30

MS: $m/e = 471$

Beispiel 52

35

2-(4-Methylpiperazin-1-yl)chinolin-4-carbonsäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta =$ 2,8 (1H); 3,0 (3H); 3,2-4,5 (9H);
6,7-7,8 (10H)

40

Beispiel 53

2-(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-pyridin-4-carbonsäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

45

MS: $m/e = 442$

5

10

15

20

25

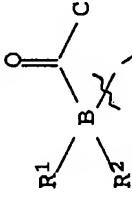
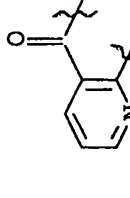
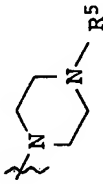
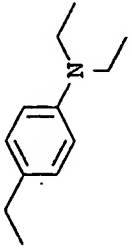
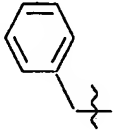
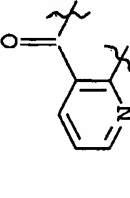
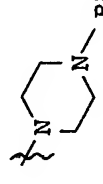
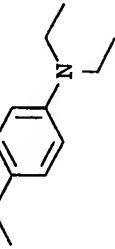
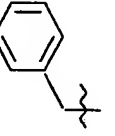
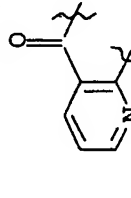
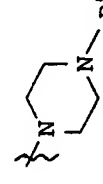
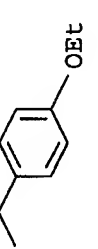
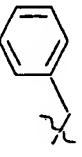
30

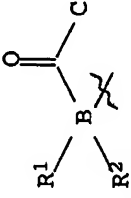
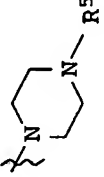
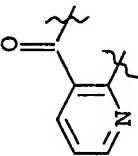
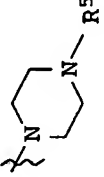
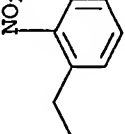
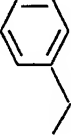
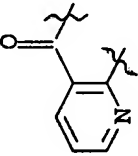
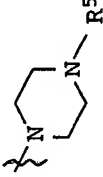
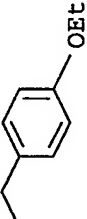
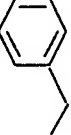
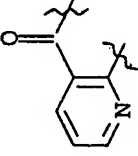
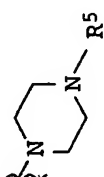
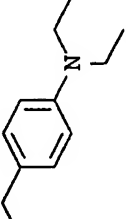

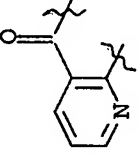
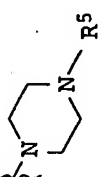
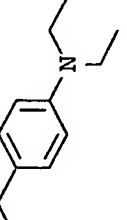

35

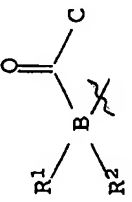
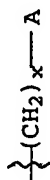
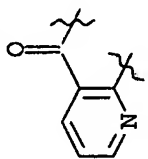
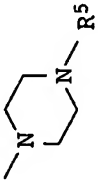
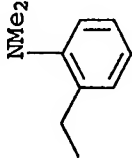
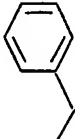
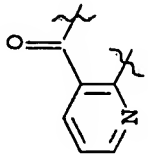
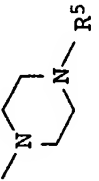
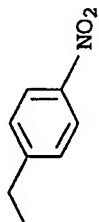
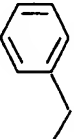
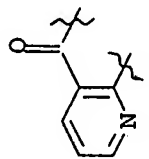
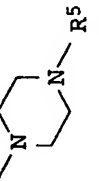
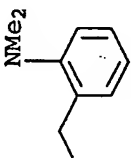
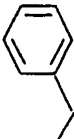
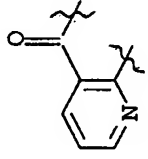
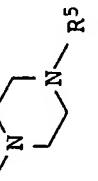
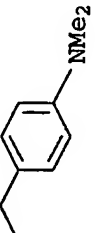
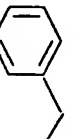
40

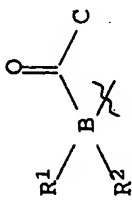
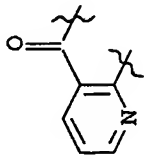
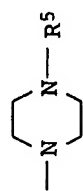
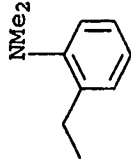
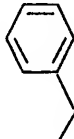
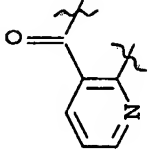
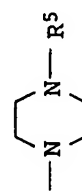
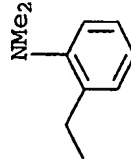
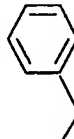
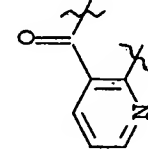
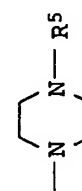
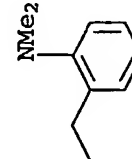
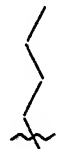
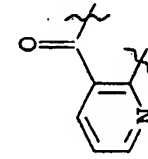
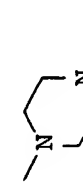
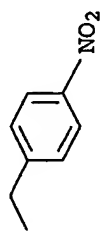
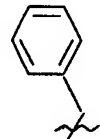
45

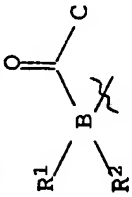
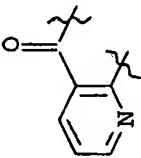
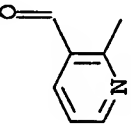
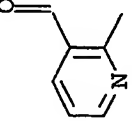
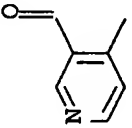
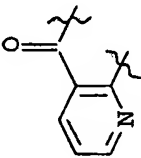
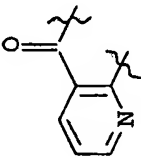
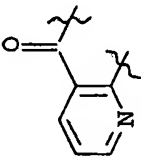
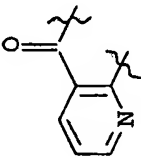
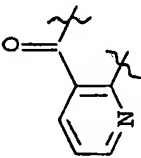
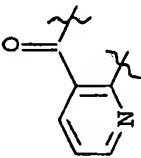
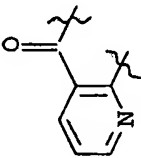
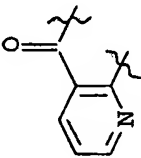
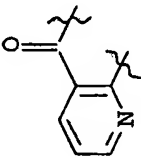
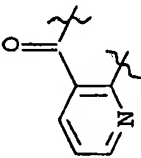
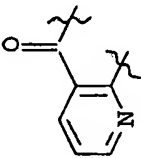
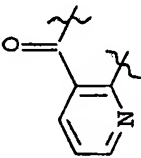
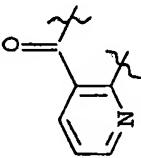
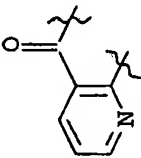
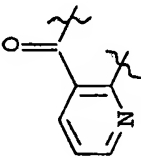
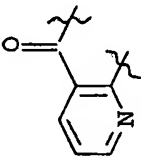
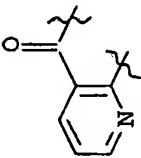
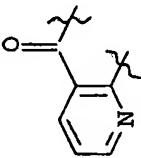
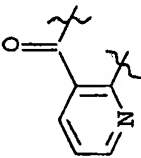
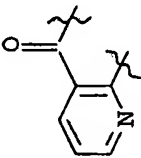
Tabelle

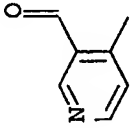
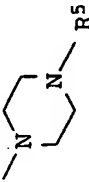

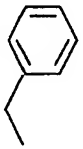
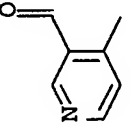
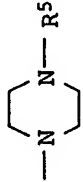
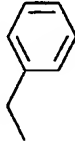
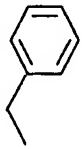
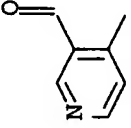
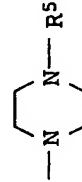
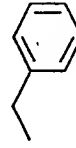
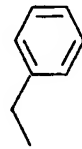
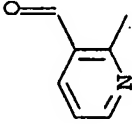
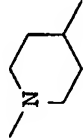
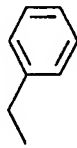
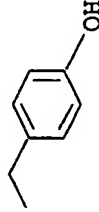
Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
1					H
2					CONH ₂
3					H

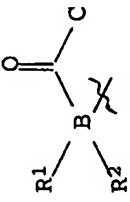
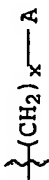
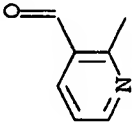
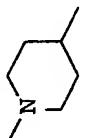
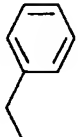

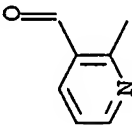
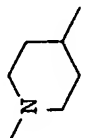
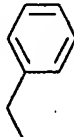
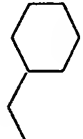
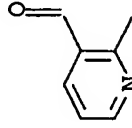
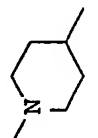
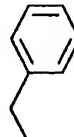
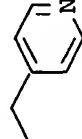
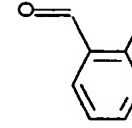
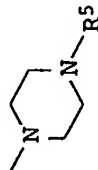
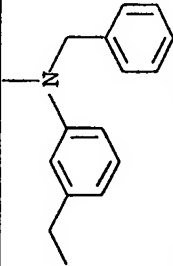
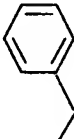
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
4					H
5					CONH ₂
6					H
7					CONH ₂

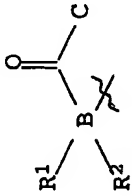
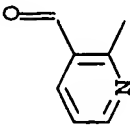
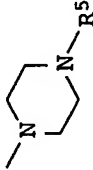
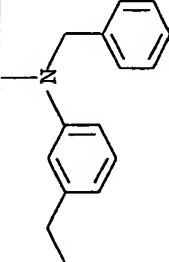
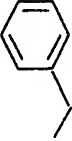
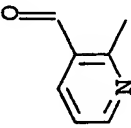
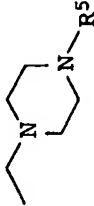
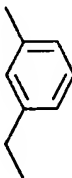
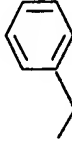
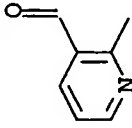
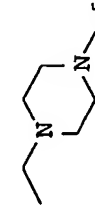
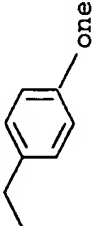
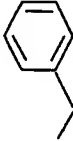
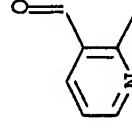
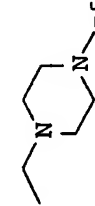
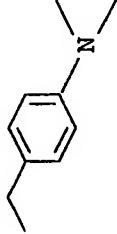
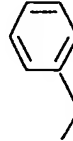
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
8					H
9					H
10					CONH ₂
11					CONH ₂

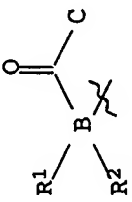
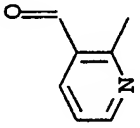
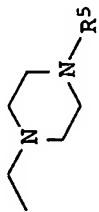
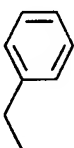
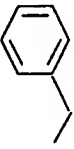
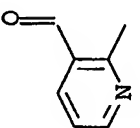
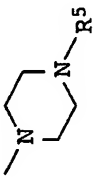
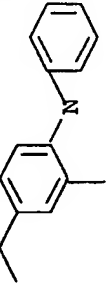
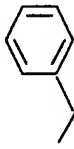
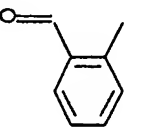
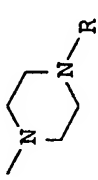
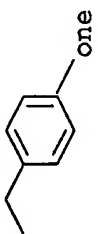
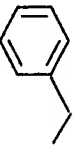
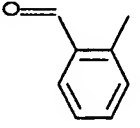
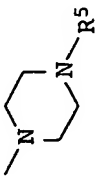
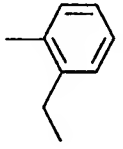
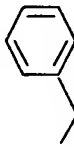
Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
12					H
13					CONH ₂
14					H
15					CONH ₂

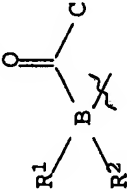
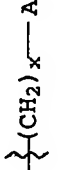
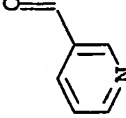
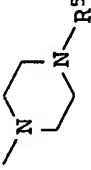
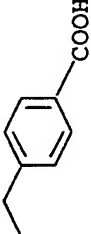
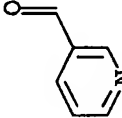
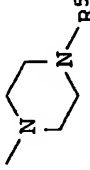
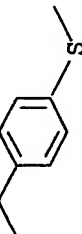
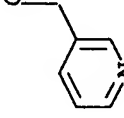
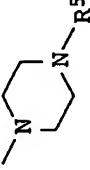
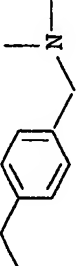
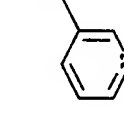
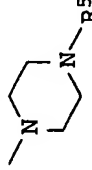
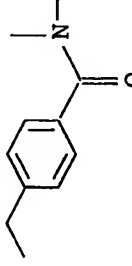
Nr.					
16					
17					
18					
19					

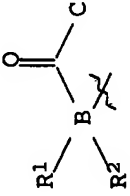
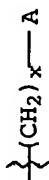
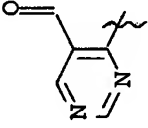
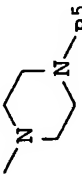
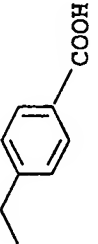
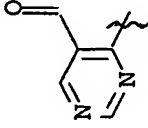
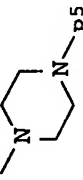
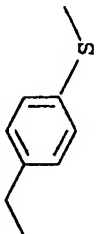
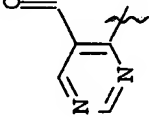
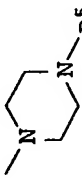
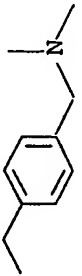
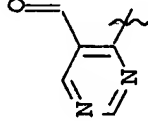
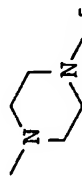
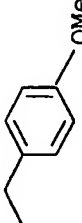
Nr.	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{B} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
20					CONH ₂
21					H
22					CONH ₂
23					H

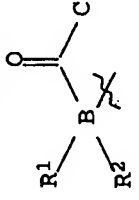
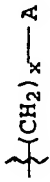
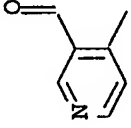
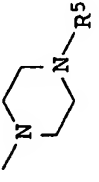
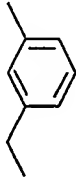
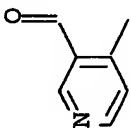
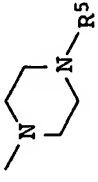
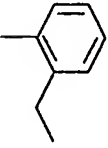
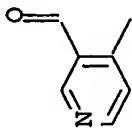
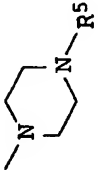
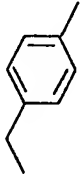
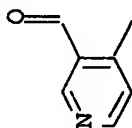
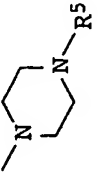
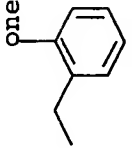
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
24					H
25					H
26					H
27					H

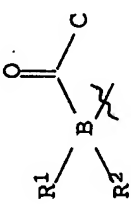
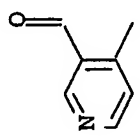
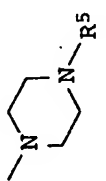
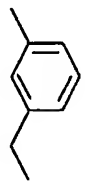
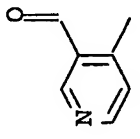
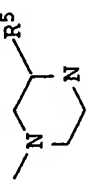
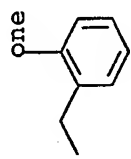
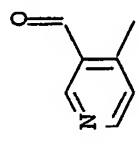
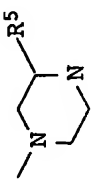
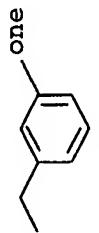
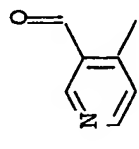
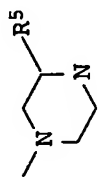
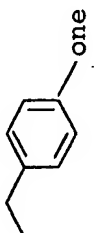
Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
28					H
29					CONH ₂
30					CONH ₂
31					CONH ₂

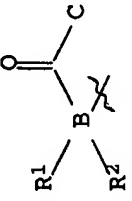
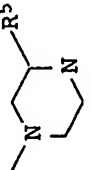
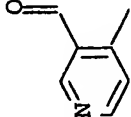
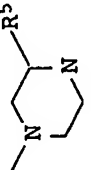
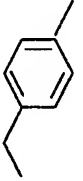
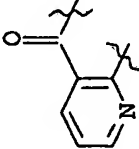
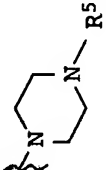
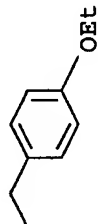
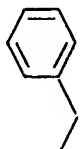
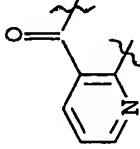
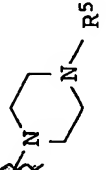
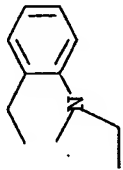
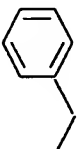
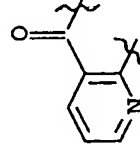
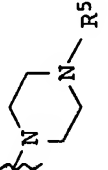
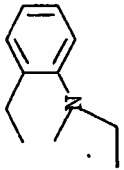
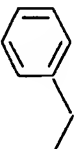
Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
32					CONH ₂
33					H
34					H
35					H

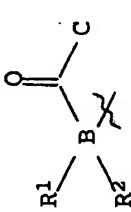
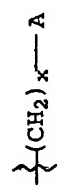
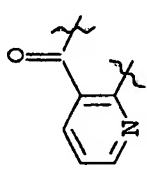
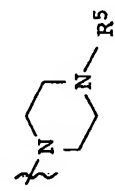
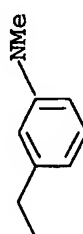
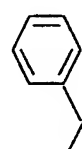
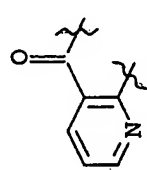
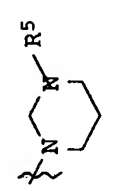
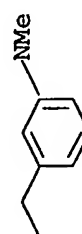
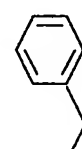
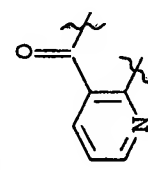
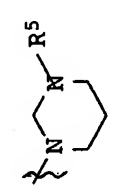
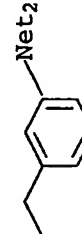
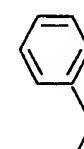
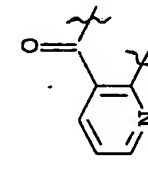
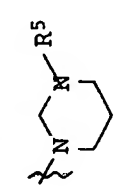
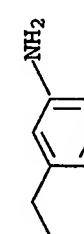
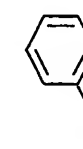
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
36				Bn	H
37				Bn	H
38				Bn	H
39				Bn	H

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
40				Bn	H
41				Bn	H
42				Bn	H
43				Bn	H

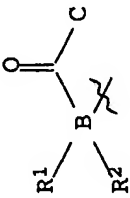
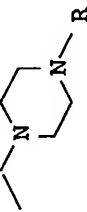
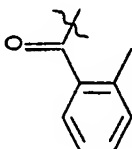
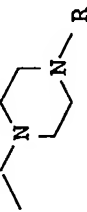
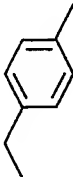

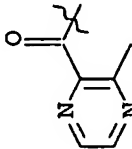
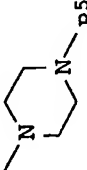
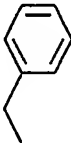
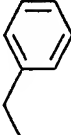
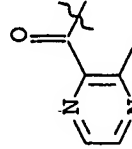
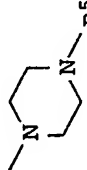
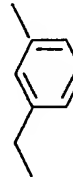
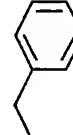
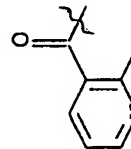
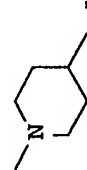
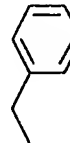
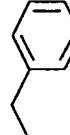
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
44				Bn	H
45				Bn	H
46				Bn	H
47				Bn	H

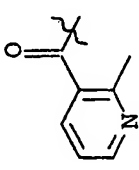
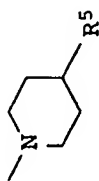
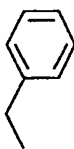

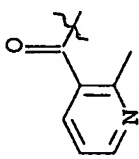
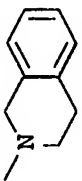

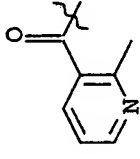
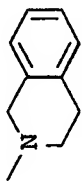

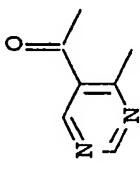
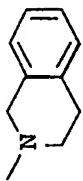
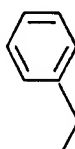
Nr.		$\left\{ (\text{CH}_2)_x - \text{A} \right\}$	R ⁵	R ³	R ⁴
48				Bn	H
49				Bn	H
50				Bn	H
51				Bn	H

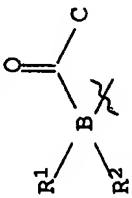
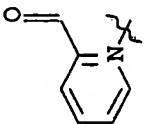
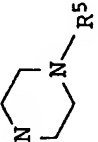
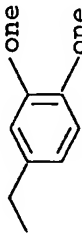
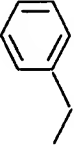
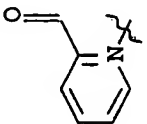
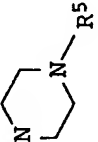
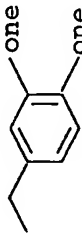
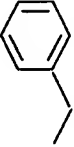
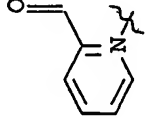
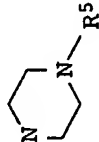
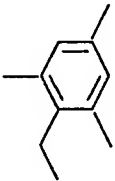
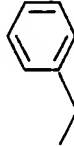
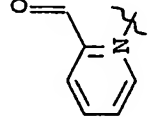
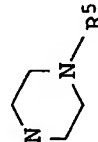
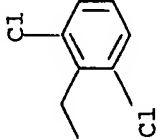
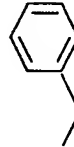
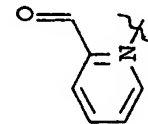
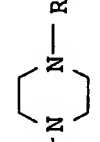
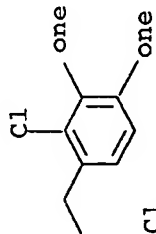
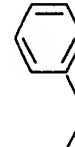
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
52				Bn	H
53					CONH ₂
54					CONH ₂
55					H

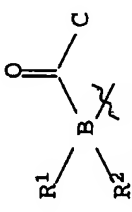
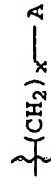
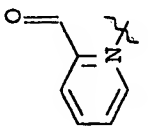
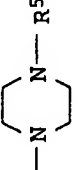
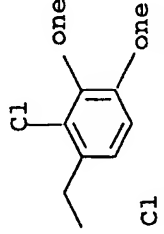
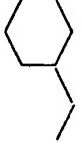
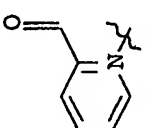
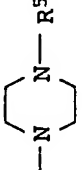
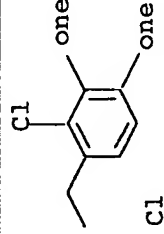
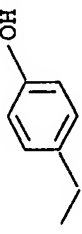
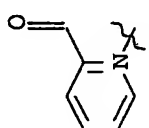
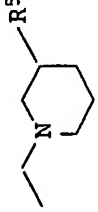
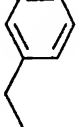
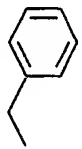
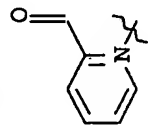
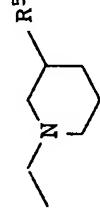
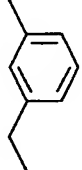
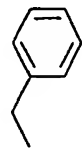
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
56					CONH ₂
57					H
58					H
59					CONH ₂

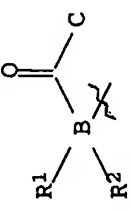
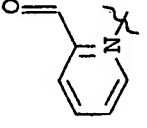
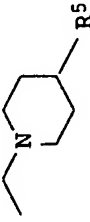
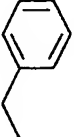
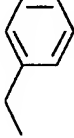
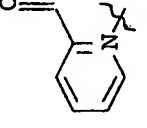
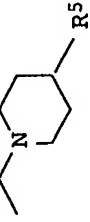
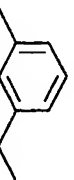
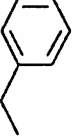
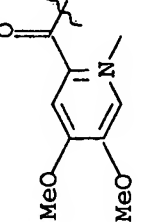
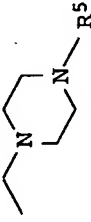
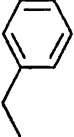
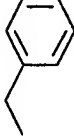
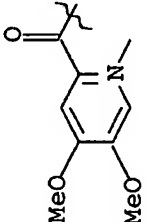
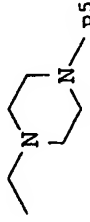
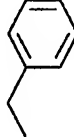

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
60					H
61					H
62					H
63					H

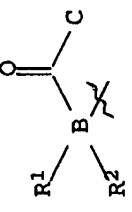
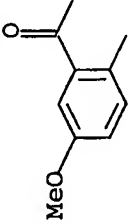
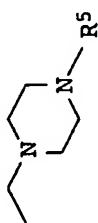
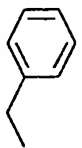
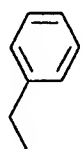
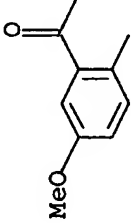
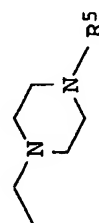
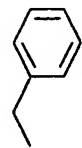
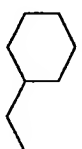
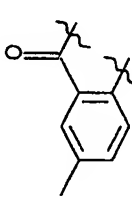
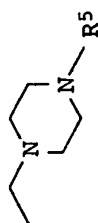

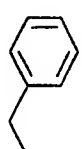
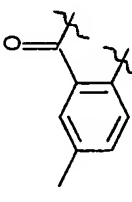
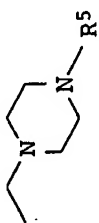
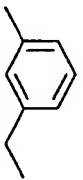
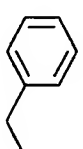
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
64					H
65					H
66					H
67					H

Nr.	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1 - \text{B} - \text{C} \\ \quad \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
68					H
69			H		H
70			H		CONH ²
71			H		CONH ²

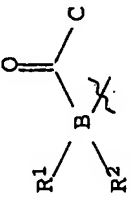
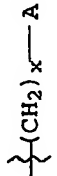
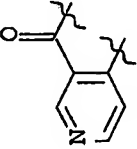
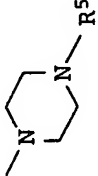
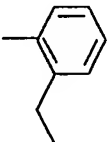
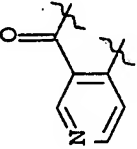
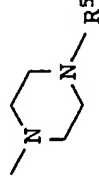
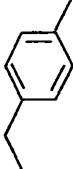
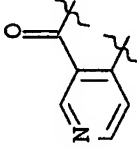
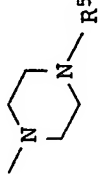
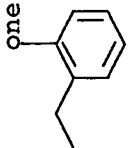
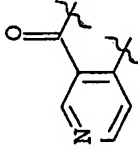
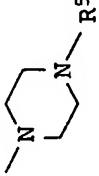
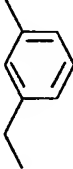
Nr.		$\left\{ \text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---} \right\}_A$					R ⁴
72					H		
73					H		
74					H		
75					H		

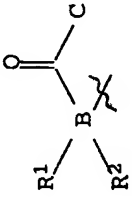
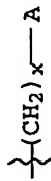
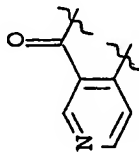
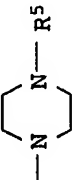
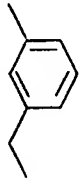
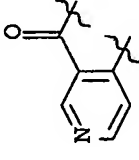
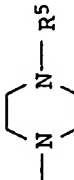
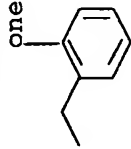
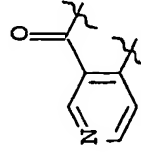
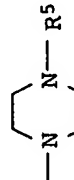
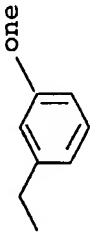
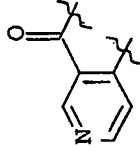
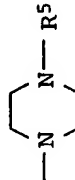
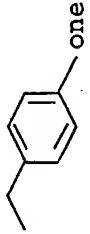
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
76					H
77					H
78					H
79					H

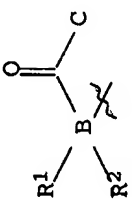
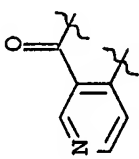
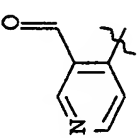
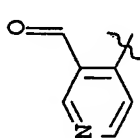
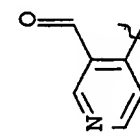
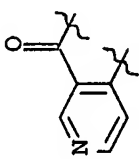
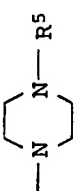
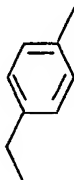
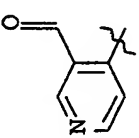
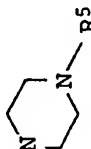
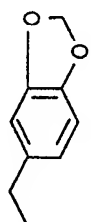

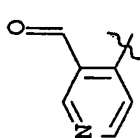
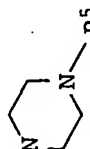
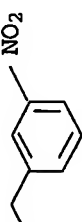

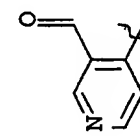
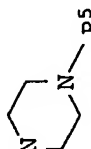
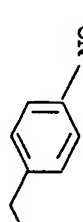

Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
80					H
81					H
82					H
83					H

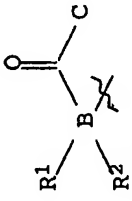
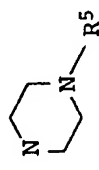
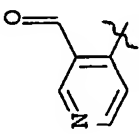
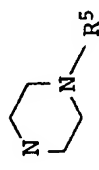
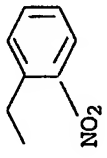

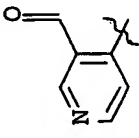
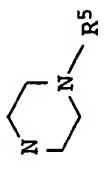
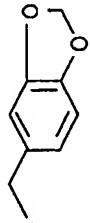

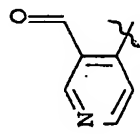
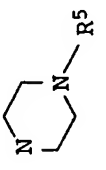
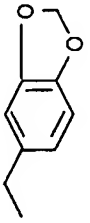

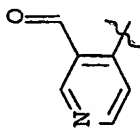
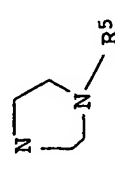
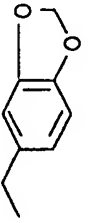

Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
84					H
85					H
86					H
87					CONH ₂

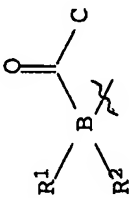
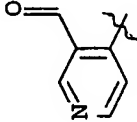
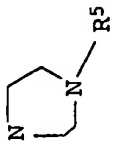
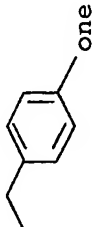
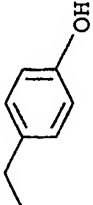
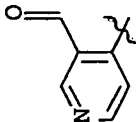
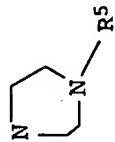
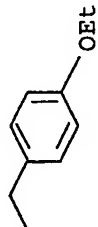
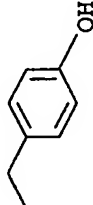
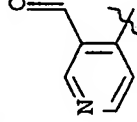
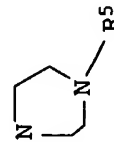
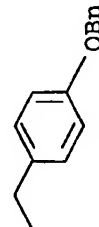
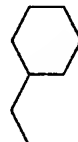
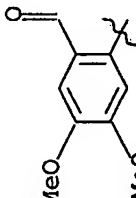
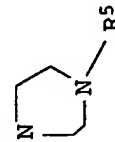
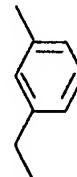


Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
88					H
89					CONH ₂
90					H
91					CONH ₂

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
92				Bn	CONH ₂
93				Bn	CONH ₂
94				Bn	CONH ₂
95				Bn	CONH ₂

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
96				Bn	CONH ₂
97				Bn	CONH ₂
98				Bn	CONH ₂
99				Bn	CONH ₂

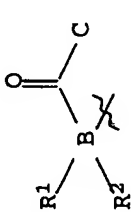
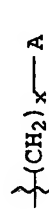
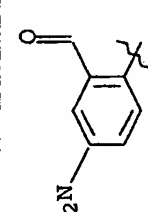
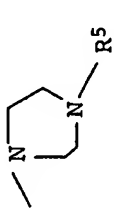
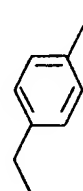
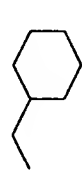

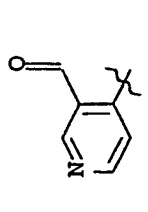
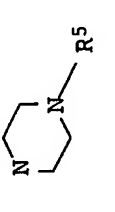
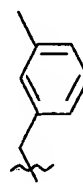
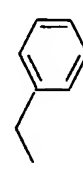
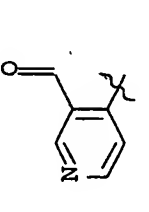
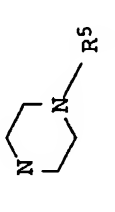
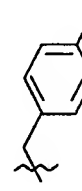
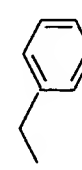
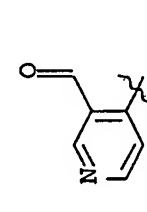
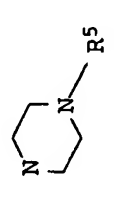
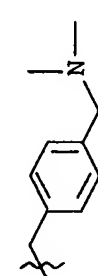
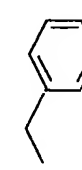
Nr.		$\text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---A}$					R ³	R ⁴
100				Bn	CONH ₂			
101					H			
102					H			
103					H			

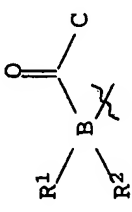
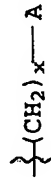
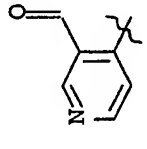
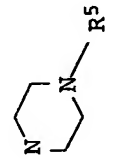
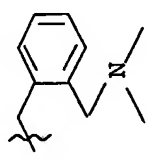
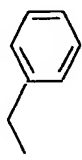
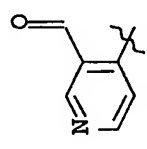
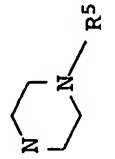
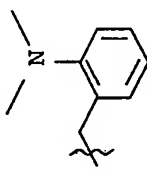
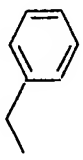
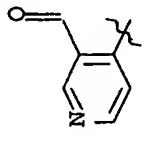
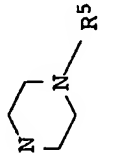
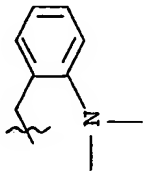
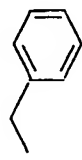
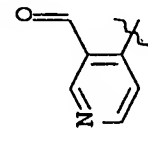
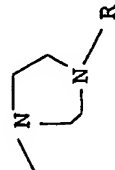
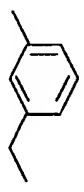
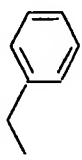
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
104					H
105					CONH ₂
106					H
107					CONH ₂

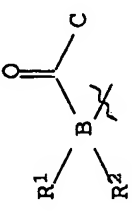
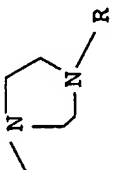
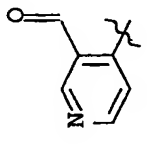
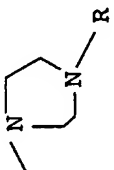
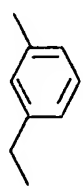
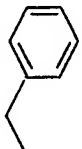
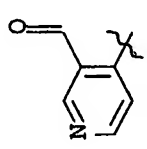
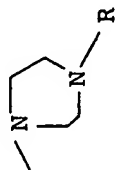
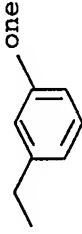
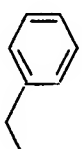
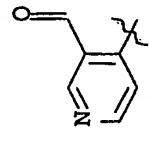
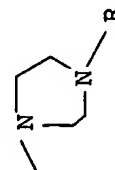

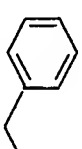
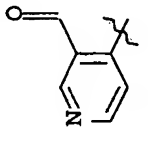
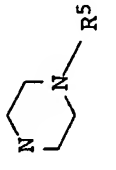
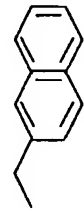
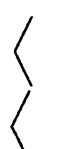
Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
108					CONH ₂
109					CONH ₂
110					CONH ₂
111					

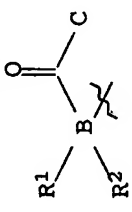
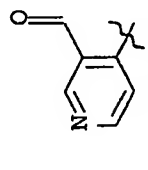
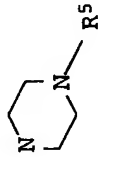

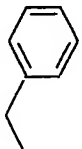
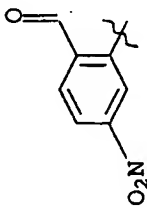
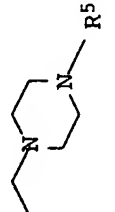
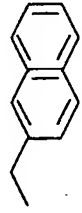
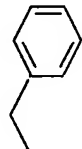
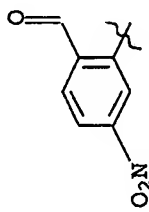
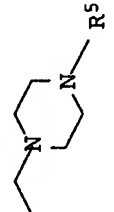
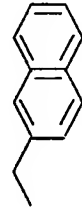

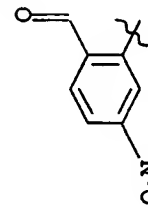
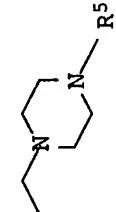
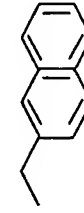
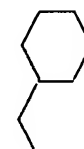
Nr.	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{B} \\ \\ \text{R}^2 \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \end{array}$	$\left\{-(\text{CH}_2)_x-\text{A}\right\}$	R ⁵	R ³	R ⁴
112					
113					
114					
115					

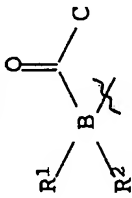
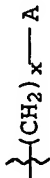
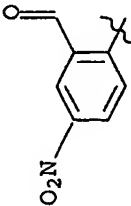
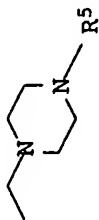

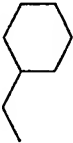
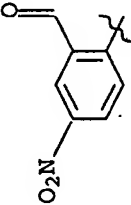
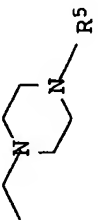

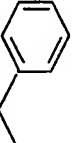
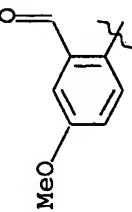
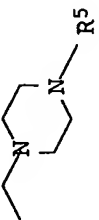
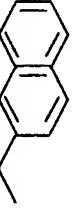
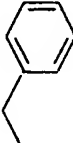
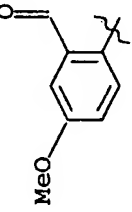
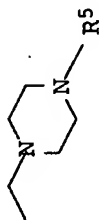
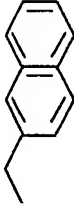

Nr.		$\left\{ (\text{CH}_2)_x \right\} \text{---A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
116					CONH ₂
117					CONH ₂
118					CONH ₂
119					

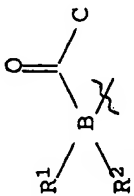
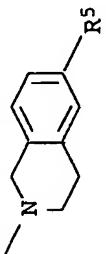
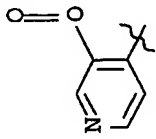
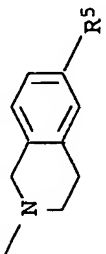


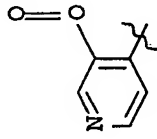

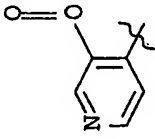
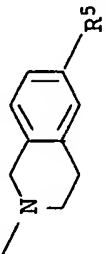

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
120					
121					H
122					H
123					H

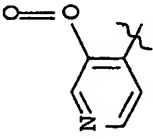

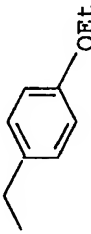
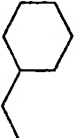
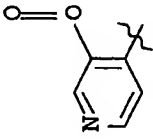
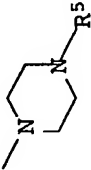
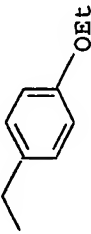
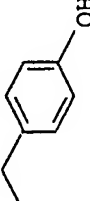
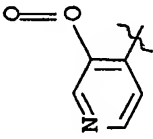
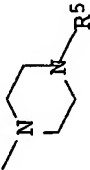
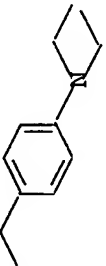

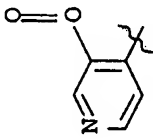

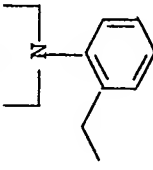

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
124					H
125					H
126					H
127					H

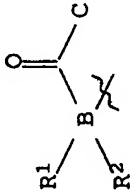
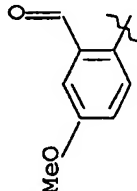
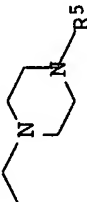
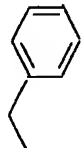
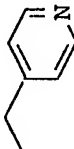
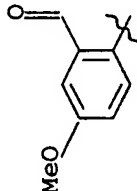
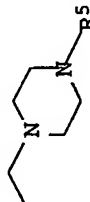
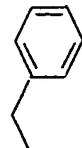
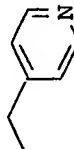
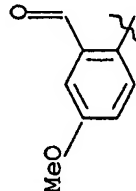
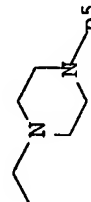
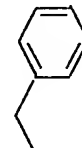
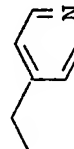
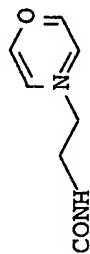
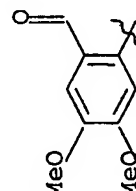
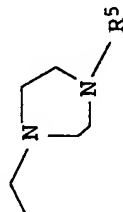
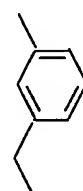

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
128					CONH ₂
129					H
130					H
131					CONH ₂

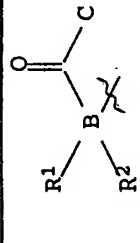
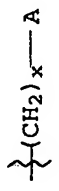
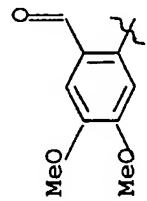
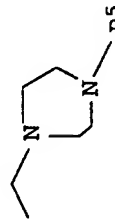
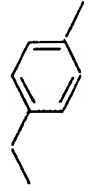
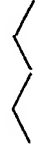
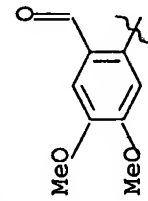
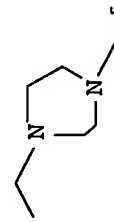
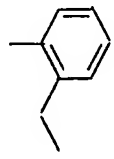

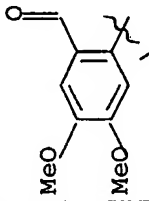
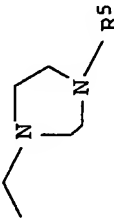
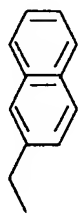

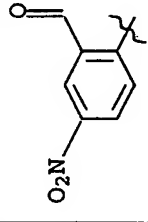
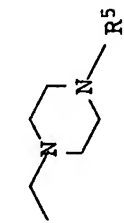
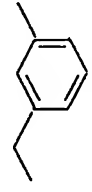

Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
132					CONH ₂
133					CONH ₂
134					CONH ₂
135					CONH ₂

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
136					CONH ₂
137					CONH ₂
138					CONH ₂
139					CONH ₂

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
140					H
141			H		H
142			H		
143			H		CONH ₂

Nr.	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{B} \\ \\ \text{R}^2 \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ // \\ \text{O} \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
144					CONH ₂
145					CONH ₂
146					CONH ₂
147					CONH ₂

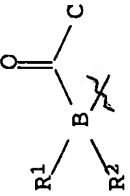
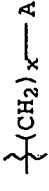
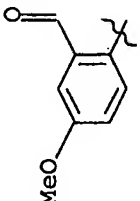
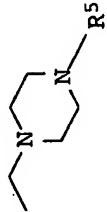


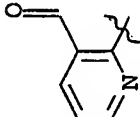
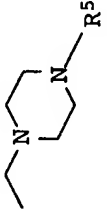
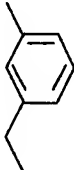
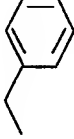

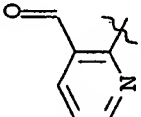
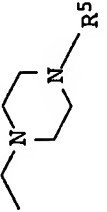
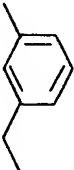
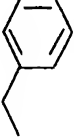

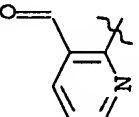
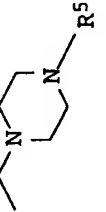

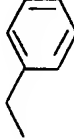
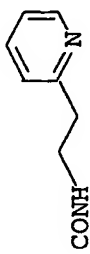
Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
148					H
149					CONH ₂
150					
151					H

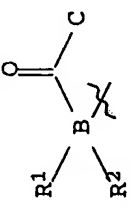
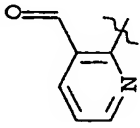
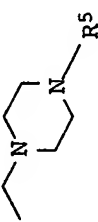



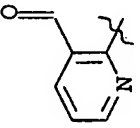
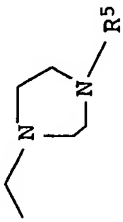
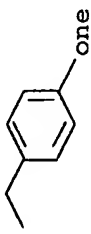


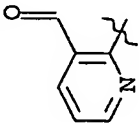
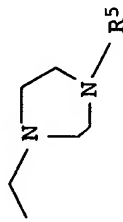
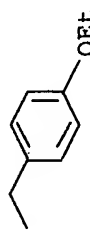


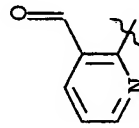
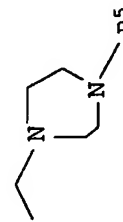
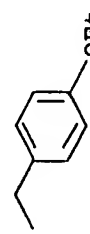
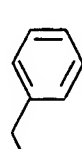
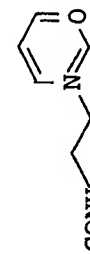
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
152					H
153					H
154					H
155					H

Nr.	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{B} \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	$\text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
156					H
157					H
158					H
159					H

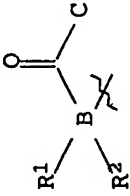
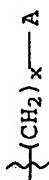
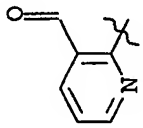
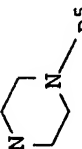
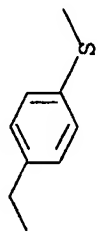
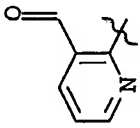

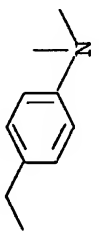
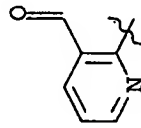
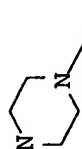
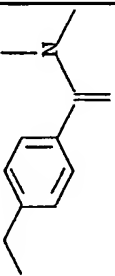
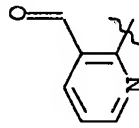
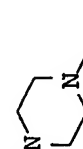
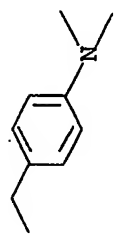
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
160					H
161					H
162					H
163					H

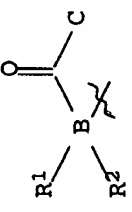
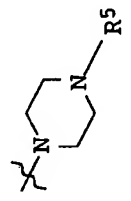
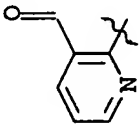
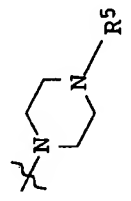
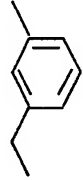
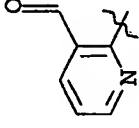
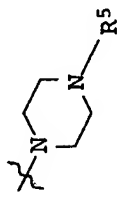

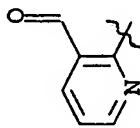
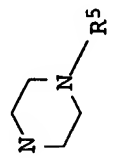
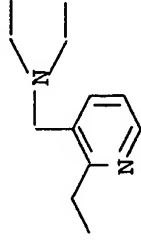
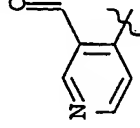
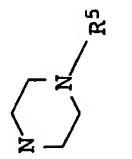
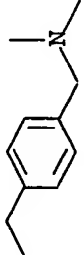
Nr.		$\left\{ \text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A} \right\}$	R ⁵	R ³	R ⁴
164					H
165					H
166					H
167					H

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
168					H
169					
170					
171					

Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
172					
173					
174					
175					

Nr.		$\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-A}$	R ⁵	R ³	R ⁴
176					
177					
178			Bu	Bu	
179				Bn	CONH ₂

Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
180				Bn	CONH ₂
181				Bn	CONH ₂
182				Bn	CONH ₂
183				Bn	H

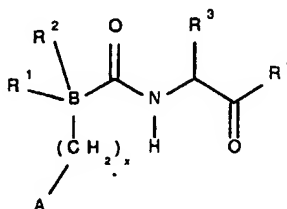
Nr.			R ⁵	R ³	R ⁴
184				Bn	CONH ₂
185				Bn	CONH ₂
186				Bn	CONH ₂
187				Bn	CONH ₂

Neue heterocyclisch substituierte Amide, deren Herstellung und Anwendung

5 Patentansprüche

1. Heterocyclisch substituierte Amide der allgemeinen Formel I

10



15

und ihre tautomeren und isomeren Formen, enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

20

A Piperazin, Homopiperazin, Hexahydroazepin Piperidin und Pyrrolidin, die noch einen Rest R^5 tragen können, bedeutet und

25

B einen Phenyl-, Pyridin-, Pyrimidin-, Pyrazin- oder Pyridazin-Ring darstellt und

30

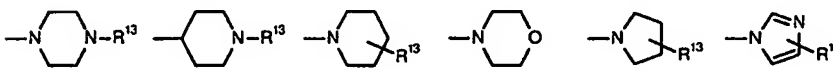
R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O - C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHCO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHCO$ -Phenyl, $CONHR^9$, $NHSO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHSO_2$ -Phenyl, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl und SO_2 -Phenyl bedeuten und R^1 und R^2 eine Kette - $CH=CH-CH=CH-$ sein kann, die noch ein oder zwei Substituenten R^6 tragen kann, und

35

40

R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen $S-CH_3$ -Rest, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyridazyl-, Pyrazyl-, Indolyl-, Thienyl oder Naphthyl-Ring tragen kann, wobei die Ringe mit maximal zwei Resten R^7 substituiert sind und R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O - C_1 - C_4 -Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO - C_1 - C_4 -Alkyl, $CONHR^9$, $NHCO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHCO$ -Phenyl, $NHSO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHSO_2$ -Phenyl, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl und SO_2 -Phenyl bedeutet, und

45

- R^4 Wasserstoff, $-\text{COR}^8$ bedeutet, wobei R^8 $-\text{OR}^9$, und $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ sein kann und
- 5 R^5 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten R^{11} tragen kann, oder R^5 Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyridazyl-, Pyrazinyl-, Pyrazyl-, Naphtyl, Thienyl, Piperidinyll, Pyrrolidinyl, Imidazyl-Ring sein kann, der noch einen oder zwei Substituenten R^6 tragen kann, und
- 10 R^6 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt, $\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, $\text{COO-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ und $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-NR}^9\text{R}^{13}$ bedeutet oder zwei Reste R^6 eine Brücke $\text{OC(R}^9)_2\text{O}$ darstellen kann und
- 15 R^9 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, verzweigt und unverzweigt, bedeutet und
- 20 R^{10} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet, das noch mit einem Phenylring, der noch einen Rest R^{12} tragen kann, und mit
- 25 
- substituiert sein kann, und
- 30 R^{11} ein Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Naphtyl, Thienyl, Furyl, Pyridazyl-, Pyrazinyl-, Pyrazyl-, Pyrrolyl-, Imidazyl-Ring sein kann, der noch einen oder zwei Substituenten R^6 tragen kann, und
- 35 R^{12} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt, $\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, $\text{COO-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ bedeutet und
- 40 R^{13} Wasserstoff, eine $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylkette}$ und $\text{C}_0\text{-C}_4\text{-Alkylphenyl-}$, wobei der Phenylring noch ein oder zwei Resten R^{12} tragen kann, bedeutet und
- x eine Zahl 0, 1 und 2 bedeutet.
2. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 45

- R⁴ Wasserstoff bedeutet.
3. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 5 R⁴ CONR⁹R¹⁰ bedeutet.
4. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 10 B Pyridin oder Phenyl und
- R⁴ Wasserstoff bedeutet.
- 15 5. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- B Pyridin oder Phenyl und
- 20 R⁴ CONR⁹R¹⁰ bedeutet.
6. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 25 A Piperazin und
- B Pyridin oder Phenyl und
- R⁴ Wasserstoff bedeutet.
- 30 7. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 35 A Piperazin und
- B Pyridin oder Phenyl und
- R⁴ CONR⁹R¹⁰ bedeutet.
- 40 8. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- A Piperazin und
- 45 B ortho-substituiertes Pyridin oder Phenyl und

R⁴ Wasserstoff bedeutet.

9. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

5

A Piperazin und

B ortho-substituiertes Pyridin oder Phenyl und

- 10 R⁴ CONR⁹R¹⁰ bedeutet.

10. Verwendung der heterocyclisch substituierten Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1-8 zur Bekämpfung von Krankheiten.

- 15 11. Verwendung der heterocyclisch substituierten Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1-8 als Inhibitoren von Cysteinproteasen.

- 20 12. Verwendung nach Anspruch 9 als Inhibitoren von Cysteinproteasen wie Calpaine, Cathepsine B und L.

- 25 13. Verwendung der heterocyclisch substituierten Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1-8 zur Herstellung von Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.

- 30 14. Verwendung der heterocyclisch substituierten Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1-8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.

- 35 15. Verwendung nach Anspruch 12 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.

16. Verwendung nach Anspruch 12 zur Behandlung von Hirnschlag und Schädel-Hirntrauma.

- 40 17. Verwendung nach Anspruch 12 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit und der Huntington-Krankheit.

- 45 18. Verwendung der heterocyclisch substituierten Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1-8 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen und Reperfusion nach Gefäßverschlüssen, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skellettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die

durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronarer Vasospasmus, cerebraler Vasospasmus, Katarakten der Augen und Restenose der Blutbahnen nach Angioplastie.

- 5 19. Verwendung der heterocyclisch substituierten Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1-8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
20. Verwendung der heterocyclisch substituierten Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1-8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spiegel auftreten.
- 10 21. Verwendung nach Anspruch 1-8 zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen.
- 15 22. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intraperitonealen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens eines heterocyclisch substituierte Amides I gemäß Anspruch 1-8.
- 20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02632

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D213/82 C07D239/42 C07D317/60 C07D405/12 C07D295/155
C07D401/04 C07D215/50 A61K31/495 A61K31/505 A61K31/455
A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 98 41506 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 24 September 1998 (1998-09-24) claims 1-23 ---	1-22
P, Y	WO 99 17775 A (CEPHALON INC.) 14 April 1999 (1999-04-14) claims 1-22 ---	1-22
P, Y	WO 98 25883 A (BASF AG) 18 June 1998 (1998-06-18) claims 1-14 ---	1-22
A	DE 196 42 591 A (BASF AG) 16 April 1998 (1998-04-16) claims 1-16 --- -/--	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

- 17 August 1999

Date of mailing of the international search report

26/08/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patent/aan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02632

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 520 336 A (FUJIREBIO INC.) 30 December 1992 (1992-12-30) cited in the application claims 1-51</p> <p>-----</p>	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02632

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9841506	A	24-09-1998	NONE	
WO 9917775	A	15-04-1999	AU 9788298 A	27-04-1999
WO 9825883	A	18-06-1998	AU 5752398 A	03-07-1998
			HR 970680 A	31-10-1998
			NO 992821 A	11-06-1999
DE 19642591	A	16-04-1998	AU 4777097 A	11-05-1998
			WO 9816512 A	23-04-1998
			EP 0934273 A	11-08-1999
			HR 970549 A	31-08-1998
			NO 991761 A	14-04-1999
EP 520336	A	30-12-1992	JP 5163221 A	29-06-1993
			CA 2071621 A,C	20-12-1992
			JP 2697495 B	14-01-1998
			JP 6287167 A	11-10-1994
			KR 9511406 B	04-10-1995
			JP 5345753 A	27-12-1993

PCT/EP 99/02632

Seite 1 von 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02632

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>EP 0 520 336 A (FUJIREBIO INC.) 30. Dezember 1992 (1992-12-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-51</p> <p>-----</p>	1-22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02632

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9841506	A	24-09-1998	KEINE		
WO 9917775	A	15-04-1999	AU	9788298 A	27-04-1999
WO 9825883	A	18-06-1998	AU	5752398 A	03-07-1998
			HR	970680 A	31-10-1998
			NO	992821 A	11-06-1999
DE 19642591	A	16-04-1998	AU	4777097 A	11-05-1998
			WO	9816512 A	23-04-1998
			EP	0934273 A	11-08-1999
			HR	970549 A	31-08-1998
			NO	991761 A	14-04-1999
EP 520336	A	30-12-1992	JP	5163221 A	29-06-1993
			CA	2071621 A,C	20-12-1992
			JP	2697495 B	14-01-1998
			JP	6287167 A	11-10-1994
			KR	9511406 B	04-10-1995
			JP	5345753 A	27-12-1993